

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/040366 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C12N 15/11, A61K 31/713

[FR/FR]; 47 ter, rue Hippolyte Maindron, F-75014 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03843

(74) Mandataire : **BREESE, Pierre**; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :  
8 novembre 2002 (08.11.2002)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/14549 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR  
02/04474 10 avril 2002 (10.04.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -CNRS-** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
**HAREL-BELLAN, Annick** [FR/FR]; 50, boulevard Saint-Germain, F-75005 Paris (FR). **AIT-SI-ALI, Slimane** [FR/FR]; 36, rue de la Chapelle, F-94800 Villejuif (FR). **CABON-GEORGET, Florence** [FR/FR]; 85bis, rue Louise Aglaé Cretté, F-94400 Vitry sur Seine (FR). **CHAUCHEREAU, Anne** [FR/FR]; 40, rue de Bellevue, F-92260 Fontenay-aux-Roses (FR). **DAUTRY, François**

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: INHIBITOR OLIGONUCLEOTIDES AND THEIR USE FOR SPECIFIC REPRESSION OF A GENE

(54) Titre : OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE

(57) Abstract: The invention concerns a double-stranded oligonucleotide characterized in that it consists of two complementary oligonucleotide sequences forming a hybrid comprising each at one of their 3' or 5' ends one to five non-matched nucleotides forming single-stranded ends overlapping from the hybrid, one of said oligonucleotide sequences being substantially complementary of a target sequence belonging to a DNA or RNA molecule to be specifically repressed. The invention also concerns the use of said oligonucleotides in pharmaceutical compositions for treating cancers.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement. L'invention se rapporte aussi à l'utilisation desdits oligonucléotides dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement des cancers.

OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR  
UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE.

La présente invention concerne le domaine de  
l'investigation et du traitement génétiques de pathologies  
humaines, notamment les cancers ou les maladies  
infectieuses. Plus particulièrement, l'invention vise à  
offrir des moyens pour déterminer la fonction d'un gène ou  
d'une famille de gènes impliqués dans un processus  
cellulaire, et pour réprimer un gène nocif responsable  
d'une pathologie chez l'homme ou l'animal. L'invention se  
rapporte aux agents actifs pour la mise en œuvre de ces  
méthodes et les compositions les contenant.

On connaît dans l'art antérieur, des techniques  
d'oligonucléotides anti-sens permettant d'inhiber  
spécifiquement un gène dans les cellules de mammifères. Ces  
techniques sont basées sur l'introduction dans les cellules  
d'un court oligonucléotide d'ADN complémentaire du gène  
cible. Cet oligonucléotide induit la dégradation de l'ARN  
messager transcrit par le gène cible. Un autre mode  
d'action des anti-sens consiste à introduire dans la  
cellule un oligonucléotide d'ADN qui va former une triple  
hélice avec le gène cible. La formation de cette triple  
hélice réprime le gène soit en bloquant l'accès pour des  
protéines activatrices, soit dans des approches plus  
sophistiquées, en induisant la dégradation du gène. Aucune  
de ces approches ne semble s'appuyer sur un mécanisme  
cellulaire existant dans les cellules de mammifères, et  
elles se sont avérées peu efficaces. En effet, l'utilisation  
des anti-sens en clinique est réduite à quelques cas très  
rares, et il n'y a aucune utilisation possible des  
oligonucléotides formant triple hélice.

La méthode de l'invention est basée sur  
l'interférence ARN désigné aussi « RNA'inh » ou « RNAi » ou

encore co-suppression, qui a été mise en évidence dans les plantes. Chez les plantes, il a été observé que l'introduction d'un long ARN double brin, correspondant à un gène, induit la répression spécifique et efficace du gène ciblé. Le mécanisme de cette interférence comporte la dégradation de l'ARN double brin en courts duplex d'oligonucléotides de 20 à 22 nucléotides.

Les Inventeurs ont maintenant montré que ce principe peut s'appliquer à des gènes de mammifères qui jouent un rôle important dans le contrôle du destin cellulaire.

L'approche « RNA'inh » plus généralement dénommée selon l'invention oligonucléotides inhibiteurs ou ARNi s'appuie sur un mécanisme cellulaire dont l'importance est soulignée par son grand degré de conservation puisque ce mécanisme est conservé à travers les règnes et les espèces et a été montré non seulement chez la plante, mais aussi chez le vers *Caenorhabditis Elegans* et la levure et les mammifères, homme et souris.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont montré que cette approche est beaucoup plus efficace pour réprimer spécifiquement les gènes que les techniques envisagées dans l'art antérieur. En outre, elle réunit potentiellement les avantages des anti-sens et des anti-gènes. En effet, chez la plante, la co-suppression s'effectue au niveau post-transcriptionnel, sur l'ARN mature, mais aussi au niveau transcriptionnel, donc sur le gène lui-même. En effet, la répression se transmet de génération en génération et permettrait donc de réprimer un gène de façon prolongée voire définitive.

L'invention a donc pour objet un oligonucléotide double brin pour être utilisé dans un processus d'interférence ARN (RNAi) caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant chacune à l'une de leurs

extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN cible que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Cet ADN ou ARN peut être de toute nature, il peut s'agir par exemple d'ARN messager ou ribosomique ou encore de préférence d'un gène.

Avantageusement, chacune des deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

Avantageusement les deux séquences oligonucléotidiques ont la même taille.

Du fait de la loi d'appariement des bases, on désignera aussi indistinctement ci-après par oligonucléotide de l'invention, l'une ou l'autre des séquences de l'oligonucléotide double brin de l'invention qui est complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN que l'on souhaite réprimer spécifiquement et qui peut donc être aussi simple ou double brin(s).

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être de nature ribonucléotidique, désoxy ribonucléotidique ou mixte. On préfère toutefois que l'oligonucléotide complémentaire de la séquence cible, aussi désigné brin antisens, soit majoritairement de nature ribonucléotidique. Le brin sens peut être de nature ribonucléotidique désoxy ribonucléotidique ou mixte. Des exemples d'oligonucléotides de l'invention de type ARN/ARN ou ADN/ARN sont donnés dans la partie expérimentale ci-après.

En effet, les hybrides ARN/ARN sont plus stables que les hybrides ADN/ADN ou ADN/ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

On entend aussi par oligonucléotide, un polynucléotide de 2 à 100, et plus généralement de 5 à 50, nucléotides de type ribo-, désoxyribo- ou mixte.

5 La partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée et complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

10 Les oligonucléotides doubles brins de l'invention comprennent, de préférence à l'extrémité 3' de chaque brin, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride. Ces nucléotides débordant de l'hybride peuvent être ou non complémentaire de la séquence cible. Ainsi, dans une forme de réalisation particulière de l'invention, 15 les nucléotides débordant de l'hybride sont des nucléotides quelconque par exemple des Thymines.

On peut représenter un oligonucléotide double brin de l'invention de la façon suivante, où chaque tiret correspond à un nucléotide et où chaque brin comprend à son 20 extrémité 3' deux thymines débordant de l'hybride :

```
5'-----TT3'  
3'TT-----5'
```

25 La séquence des oligonucléotides de l'invention est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Bien que l'on préfère des oligonucléotides parfaitement complémentaires de la séquence cible, on entend par substantiellement complémentaire, le fait que la séquence 30 oligonucléotidique peut comprendre quelques nucléotides mutés par rapport à la séquence cible dès lors que les propriétés de répression du gène visé ne sont pas altérées. Ainsi, une séquence oligonucléotidique de l'invention peut comprendre de 1 à 3 nucléotides mutés.

Ces nucléotides mutés peuvent donc être ceux débordant de l'hybride ou des nucléotides à l'intérieur de la séquence oligonucléotide.

5       Ainsi un oligonucléotide de l'invention peut être un hybride parfait ou comprendre un ou plusieurs mismatch au sein du double brin. On préfère toutefois que la partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée soit parfaitement complémentaire de la séquence cible alors que les nucléotides débordant de l'hybride  
10       peuvent être quelconques et notamment des thymines. On entend ainsi également par parfaitement complémentaire le fait que l'oligonucléotide de l'invention soit complémentaire d'une séquence qui appartient à un ADN ou ARN d'un gène muté. Les oligonucléotides de l'invention  
15       peuvent permettre ainsi de discriminer entre la séquence du gène sauvage et du gène muté ce qui peut présenter un intérêt particulier tant dans l'analyse des gènes que dans les utilisations thérapeutiques des oligonucléotides de l'invention.

20

      Les oligonucléotides de l'invention sont généralement constitués de bases nucléotidiques naturelles (A, T, G, C, U), mais peuvent aussi comprendre des nucléotides modifiés ou des nucléotides portant des  
25       groupements réactifs ou des agents de pontage ou agents intercalant pouvant réagir avec la séquence cible complémentaire à l'oligonucléotide.

      Les oligonucléotides de l'invention peuvent être préparés par les méthodes conventionnelles de synthèse  
30       chimique ou biologique des oligonucléotides.

      L'invention envisage aussi les oligonucléotides couplés à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, le ciblage ou l'adressage dans les cellules, il peut s'agit de lipides, de protéines, polypeptides ou  
35       peptides ou de toute autre substance naturelle ou

synthétique. En effet, les oligonucléotides de l'invention sont destinés à être internalisés dans les cellules et avantageusement dans certains cas, jusque dans le noyau des cellules, où ils vont interagir avec des molécules d'acide nucléiques portant la séquence cible de l'oligonucléotide. De même, il peut être intéressant de favoriser leur pénétration dans un tissu particulier comme une tumeur, l'os, etc.

Les oligonucléotides de l'invention sont utiles pour réprimer de manière très efficace et très spécifique un gène ou un ensemble de gènes et donc pour le traitement de nombreuses pathologies humaines. Ils constituent aussi un outil de recherche pour l'investigation et la compréhension de la fonction de gènes. L'invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un oligonucléotide ou un ensemble de nucléotides différents et l'utilisation de ces oligonucléotides, seuls ou couplés à des substances de transport, comme médicament.

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être mis en œuvre dans des applications ex vivo par exemple lors de greffe. Ainsi, les oligonucléotides peuvent être soit transfectés dans des cellules, notamment tumorales, qui seront ensuite injectées soit injectés dans les tissus par exemple des tumeurs déjà développées, par exemple par voie locale, systémique ou aérosols etc, avec agents de vectorisation éventuellement nécessaires.

Les oligonucléotides seront utilisés à des concentrations suffisantes en fonction de l'application et de la forme d'administration utilisée avec des excipients pharmaceutiques appropriés. Suivant la nature des oligonucléotides (ADN/ARN ou ARN/ARN) des doses différentes pourront être utilisées pour obtenir l'effet biologique recherché.

Les oligonucléotides de l'invention sont également utiles comme outils de diagnostic permettant d'établir in vitro le profil génétique d'un patient à partir d'un échantillon cellulaire de celui-ci. La mise en œuvre des oligonucléotides de l'invention dans un tel procédé d'analyse permet de connaître ou d'anticiper la réponse des cellules cancéreuses de ce patient et d'établir un traitement personnalisé ou encore d'ajuster le traitement d'un patient.

Les oligonucléotides de l'invention présentent plusieurs avantages par rapport aux agents chimiothérapeutiques classiques :

- Les hybrides ARN-ARN sont plus stables que les hybrides ADN-ADN ou ADN-ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

- Ils constituent des composés naturels, aucune réaction immunologique ou d'intolérance médicamenteuse n'est a priori à craindre.

- Les expériences de transfections réalisées dans le cadre de l'invention montrent une bien meilleure pénétration des RNAi dans les cellules tumorales que celle obtenue avec des plasmides. Ce point est essentiel dans le cas de cellules tumorales qui sont généralement très difficiles à transfecter.

- Les expériences d'injection systémique de siRNA in vivo montrent une très bonne pénétration de ces molécules dans les tissus.

- Il est aisé de mélanger plusieurs RNAi entre eux afin de prendre pour cibles plusieurs gènes cellulaires en même temps.

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont utiles pour le traitement ou la prévention des maladies infectieuses ou virales, en



particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob. Ils sont tout particulièrement indiqués pour traiter des maladies virales à l'origine de cancers. Le tableau ci-dessous rapporte des exemples de virus impliqués dans des pathologies cancéreuses chez l'homme.

Tableau 1

Virus	Type de cancer humain associé
Virus de l'hépatite B (VHB)	Carcinome du foie
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Lymphome de Burkitt, cancer nasopharyngé, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer gastrique, cancer du sein.
Herpèsvirus humain 8 ou HHV-8/KSHV	Sarcome de Kaposi (SK), lymphomes primitif des séreuses (PEL), maladie de Castelman multifocale (MCD)
VPH	Col de l'utérus, tête, cou, peau, nasopharynx
Virus des lymphocytes T (HTLV)	Leucémie de type T
Virus de l'hépatite C (VHC)	Carcinome du foie

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont encore utiles pour le traitement ou la prévention des maladies liées à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et sont donc tout particulièrement utiles pour le traitement ou la prévention des cancers et plus généralement des maladies oncologiques.

Un traitement anti-cancéreux idéal doit entraîner la mort de la cellule tumorale tout en évitant

les phénomènes de résistance. La mort cellulaire peut être obtenue par :

- Inhibition de la division cellulaire, blocage du cycle cellulaire,

- Induction de l'apoptose des cellules tumorales,

- Induction de la sénescence,

- Induction de la nécrose,

- Induction de la différenciation. Dans ce cas,

les traitements conduisent la cellule à redevenir normale.

Ainsi, l'invention s'intéresse tout particulièrement à un oligonucléotide ou un ensemble d'oligonucléotides différents, comportant chacun une séquence oligonucléotidique complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

L'induction de l'apoptose des cellules tumorales est basée sur le fait que la fonction de nombreux gènes cellulaires (par exemple membres de la famille BCL2, BCL XL) est de protéger les cellules de l'apoptose. La perte d'expression de ces gènes induite par RNAi permet donc le passage en apoptose.

La mort cellulaire peut également être provoquée par la perte d'adhésion des cellules à la matrice (anoïkis). Cet effet peut être obtenu en perturbant la balance entre protéases et inhibiteurs de protéases dans les tumeurs et leur environnement stromal. Cette perturbation a par ailleurs pour effet de diminuer les capacités des cellules tumorales à envahir les tissus sains et à se métastaser. Les siRNA peuvent donc être utilisés pour empêcher la synthèse de protéines des familles des

métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase.

L'induction de la sénescence repose sur le fait que les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. Ce nombre est programmé, environ 50 divisions par exemple pour des fibroblastes embryonnaires, et "mesuré" par la longueur des télomères qui se raccourcit au fur et à mesure des divisions cellulaires. En deçà d'une certaine taille, les télomères ne sont plus fonctionnels et la cellule, incapable de se diviser, entre en sénescence. Dans les cellules germinales cependant, cette longueur est maintenue constante par l'action d'une enzyme, la télomérase. La télomérase est ré-exprimée dans de nombreux cancers, ce qui permet aux cellules tumorales de se multiplier indéfiniment. Un RNAi bloquant l'expression de la télomérase serait sans conséquence sur les cellules somatiques normales et devrait conduire les cellules tumorales vers la sénescence.

Le blocage de la division cellulaire conduit également les cellules à la sénescence. Ce blocage peut être obtenu en inhibant des récepteurs cellulaires essentiels. Ces récepteurs peuvent appartenir suivant la nature de la cellule soit à la classe des récepteurs des facteurs de croissance (EGF, SST2, PDGF, FGF notamment), que ceux-ci soient ou non mutés, soit à celle des récepteurs nucléaires d'hormones (androgènes, œstrogènes, glucocorticoïdes notamment).

Les récepteurs d'hormones sont fréquemment mutés dans les cancers, et l'invention concerne dans ce cas l'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant les formes mutées de ces récepteurs et qui n'inhibent pas la synthèse

des formes sauvages. Ceci permet par exemple dans le cas des carcinomes prostatiques devenus résistants par mutation du récepteur des androgènes de traiter par voie systémique les patients avec des siRNA qui bloquent la synthèse du récepteur muté sans induire d'effets de castration liés à l'inhibition des formes sauvage du récepteur dans d'autres organes. Un exemple d'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant des formes mutées du récepteur est présenté.

Le cycle cellulaire peut également être arrêté en inhibant la synthèse de protéines indispensables à son déroulement comme par exemple les cyclines, kinases dépendantes des cyclines, enzymes de réplication de l'ADN, facteurs de transcription tels que E2F.

L'induction de la nécrose résulte du besoin des cellules tumorales en oxygène et en nutriments. Initialement une tumeur assure son développement à partir des vaisseaux préexistants de l'hôte. Au-delà de 1 à 2 mm de diamètre, les cellules situées au centre de la tumeur se trouvent en hypoxie. Cette hypoxie, par l'intermédiaire d'une proline hydroxylase, entraîne la stabilisation du facteur de transcription Hif1 $\alpha$ , dont la séquence SEQ ID NO. 59 est donnée en annexe, qui, en se fixant sur des séquences HRE dans les promoteurs de ses gènes cibles, déclenche la réaction hypoxique. Cette réaction conduit à l'activation d'une centaine de gènes permettant d'activer notamment la voie de la glycolyse anaérobie, la réponse au stress et l'angiogénèse. Ce dernier mécanisme active en particulier le gène du VEGF, dont la séquence SEQ ID NO. 60 est donnée en annexe, principal facteur angiogénique tumoral.

Ainsi des oligonucléotides selon l'invention bloquant par exemple l'expression du facteur de transcription Hif1 $\alpha$  ou par exemple celle du VEGF mettent les cellules tumorales dans l'incapacité à monter une

réponse hypoxique ou angiogénique. L'angiogénèse est un mécanisme normalement réprimé chez l'adulte à l'exception du cycle menstruel (utérus oviaires). L'inhibition de ce mécanisme a donc peu de conséquences pour les tissus normaux.

En conséquence, l'invention se rapporte à un oligonucléotide dont l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant :

- le facteur de transcription Hif1 $\alpha$ ;
- une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

Dans certains cancers, le phénotype tumoral résulte de, ou est maintenu par, l'expression d'une protéine normalement absente des cellules normales. Cette protéine peut résulter de l'expression actuelle ou ancienne d'un génome viral dans la cellule comme celui du virus du papillome, HPV, ou du virus de l'hépatite B. Cette protéine peut également résulter de la mutation (ponctuelle, délétion, insertion) d'un gène cellulaire normal. Dans ce cas, il est fréquent que la protéine mutée ainsi produite possède des propriétés transdominantes négatives par rapport à la protéine normale. La spécificité des siRNA permet d'inhiber la synthèse de la protéine mutante sans bloquer la synthèse des protéines sauvages. Deux exemples concernant des formes mutées de la protéine p53 et du récepteur des androgènes sont rapportés dans la partie expérimentale ci-après.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et tout particulièrement à ceux conduisant à la formation

de protéine de fusion dans les cellules cancéreuses, comme la protéine de fusion PML-RAR alfa.

En conséquence, l'invention se rapporte tout particulièrement à des oligonucléotides dont la séquence est complémentaire d'une séquence cible appartenant à un gène résultant d'une translocation chromosomique de façon à inhiber les effets de la protéine de fusion exprimée par ce gène. Ainsi, la séquence cible est celle correspondant à la séquence de la jonction de la protéine de fusion.

Le tableau 2 de l'annexe A à la fin de la présente description est une liste non exhaustive des protéines de fusion représentant des cibles thérapeutiques ou diagnostiques pour les oligonucléotides de l'invention.

Le fait de cibler avec un oligonucléotide de l'invention, la jonction entre deux gènes, par exemple les deux gènes *pml* et *rar $\alpha$* , permet d'aboutir à l'inhibition spécifique de la protéine de fusion sans affecter le rôle biologique des protéines naturelles qui peuvent être codées par le second allèle. Cette forme de mise en œuvre de l'invention englobe donc toutes les protéines de fusion impliquées dans la cancérogénèse, particulièrement les leucémies. Les formes réciproques si elles existent, ainsi que tous les variants des protéines de fusion citées en annexe constituent également des cibles de l'invention. L'invention concerne donc tout particulièrement, l'utilisation des oligonucléotides comme défini ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des maladies résultant de l'expression d'une protéine de fusion, tout particulièrement dans les cancers.

Les thérapies anti-cancéreuses actuelles prennent pour cible les cellules cancéreuses, par différentes approches, prises isolément ou combinées entre elles (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, immunothérapie). Les échecs thérapeutiques sont massivement

5 dus soit à des cellules n'ayant pas été atteintes par le  
traitement soit, et majoritairement, à des cellules ayant  
muté en réponse au traitement. Cette capacité de mutation  
est grandement facilitée par l'instabilité génétique des  
cellules tumorales. L'inhibition de la vascularisation  
tumorale, privant les cellules d'oxygène et de nutriments,  
a depuis quelques années ouvert de nouvelles perspectives  
thérapeutiques en cancérologie. Cette stratégie,  
complémentaire des précédentes, prend pour cible la cellule  
10 endothéliale normale de l'hôte, génétiquement stable, et  
donc théoriquement peu susceptible de muter. De nombreux  
essais cliniques visant à inhiber l'angiogénèse tumorale  
par différentes approches sont en cours dans le monde.  
Cependant, les premiers résultats rapportés semblent assez  
15 décevants.

Les Inventeurs ont démontré que des tumeurs  
sont capables de compenser les effets d'inhibiteurs de  
l'angiogénèse, en sélectionnant des sous-populations de  
cellules sécrétant de fortes concentrations de facteurs pro  
20 angiogéniques.

Les tumeurs ne sont pas constituées de cellules  
homogènes quant à leur expression génique. Ceci est attesté  
par de très nombreuses études dans lesquelles des  
immunomarquages ont été réalisés pour une grande variété  
25 d'antigènes dans les tumeurs. Macroscopiquement, une tumeur  
est fréquemment composée de régions hautement vascularisées  
côtoyant des zones de nécrose ou au contraire avasculaires.

Cette hétérogénéité tumorale favorise  
l'échappement des tumeurs aux traitements appliqués, quelle  
qu'en soit la nature. Plus la diversité de l'expression  
30 génique dans une tumeur est grande plus la probabilité  
qu'il existe au moins une cellule capable de résister à un  
agent anti-tumoral est en effet élevée. Il apparaît dès  
lors essentiel d'associer différentes stratégies afin de

réduire tout d'abord l'hétérogénéité tumorale et d'éviter les phénomènes d'échappement.

L'invention s'intéresse tout particulièrement à  
5 des siRNAs inhibiteurs de l'expression de gènes responsables de l'inactivation de la p53 et à leur utilisation dans le traitement des cancers. La p53 est le produit d'un gène suppresseur de tumeurs ou anti-oncogène, muté dans plus de 50% des tumeurs chez l'homme. La p53 est  
10 ainsi considérée comme un « gardien du génome ». Elle est activée dans les cellules en cas de stress génotoxique et participe à divers processus dont l'induction du processus de mort programmée.

Dans 74% des cas de mutation monoallélique,  
15 l'inactivation de la p53 est due à une mutation ponctuelle aboutissant à l'expression d'une protéine de taille normale, mais mutée. On considère généralement que la forme mutée forme des hétéromères avec le produit de l'allèle sauvage sur lequel elle agit comme un « transdominant négatif » et bloque son activité. La forme mutante semble  
20 également avoir une activité oncogénique en elle-même. Ainsi, des formes mutées de la p53 sont capables d'activer le gène MDR, qui facilite la résistance des cellules cancéreuses aux chimiothérapies. De plus, l'expression de  
25 mutants de la p53 est associée à une plus forte angiogénèse tumorale, sans doute en raison du fait que les formes mutantes de la p53 ne sont plus capables de stimuler la transcription du gène de la thrombospondine, l'un des plus puissants répresseurs de l'angiogénèse, et activent le VEGF  
30 et le bFGF, deux puissants activateurs de l'angiogénèse. De plus, les cellules dans lesquelles une forme mutée de la p53 s'exprime perdent divers niveaux de régulation. En particulier elles ne sont plus capables d'entamer un processus de mort programmée, qui constitue l'un des  
35 processus majeurs de protection contre la tumorigénèse. La



restauration d'une activité p53 sauvage entraîne, dans des cellules tumorales en culture, la restauration de cette réponse cellulaire. Ainsi, l'inhibition de l'expression des formes mutées de la p53 représente potentiellement un outil puissant en thérapie anti-cancéreuse.

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucun moyen efficace de restaurer une activité p53 dans les cellules cancéreuses humaines. En ce qui concerne les cancers dans lesquels les deux allèles sont inactivés, des tentatives de restauration de l'activité p53 par thérapie génique sont envisagées. Ces approches sont compliquées par l'utilisation de vecteurs viraux et se montrent pour le moment peu efficaces.

Par ailleurs, il a été observé spécifiquement dans les cancers cervicaux liés à l'infection par le virus HPV des cellules du col de l'utérus, que la p53 peut-être inactivée par la surexpression d'une protéine virale. En effet, ce virus code pour une protéine, la protéine E6, qui inactive la p53. Dans ce type de cancers, c'est l'inhibition de la protéine E6 qui pourra restaurer une activité p53 sauvage.

L'invention vise à offrir de nouveaux moyens permettant d'activer la p53 en inhibant l'expression de gènes responsables de son inactivation. Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de la présente invention ont permis de mettre en évidence qu'il était ainsi possible de réprimer de manière très efficace et très spécifique l'expression d'une forme mutante de la p53.

L'invention concerne des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la p53 mutée. Il s'agit donc d'oligonucléotides dont la séquence porte une mutation par rapport à la séquence de la p53 sauvage. La séquence du gène sauvage de la p53 est indiquée dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO.1.

Les différentes mutations pouvant intervenir sur la séquence de la p53 sont indiquées dans le tableau 3 de l'annexe B à la fin de la présente description.

5 Les mutations les plus fréquemment observées dans les pathologies cancéreuses sont reportées dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

Position	P53 sauvage	SEQ ID No.
R273H	GAGGTGCGTGTTTGTGC	SEQ ID No. 61
R248Q	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 62
R248W	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 63
R249S	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 64
G245S	CTGCATGGGCGGCATGAAC	SEQ ID No. 65
R282W	TGGGAGAGACCGGCGCACA	SEQ ID No. 66
R175H	TGTGAGGCACTGCCCCCAC	SEQ ID No. 67
C242S	TAACAGTTCCTGCATGGGCG	SEQ ID No. 68
Position	P53 mutée	
R273H	GAGGTGCATGTTTGTGC	SEQ ID No. 69
R248Q	gcaTgaacCAgaggcccaT	SEQ ID No. 70
R248W	GCATGAACTGGAGGC CAT	SEQ ID No. 71
R249S	gcaTgaaccggagTcccaT	SEQ ID No. 72
G245S	CTGCATGGGCGAGCATGAAC	SEQ ID No. 73
R282W	TGGGAGAGACTGGCGCACA	SEQ ID No. 74
R175H	TGTGAGGCGCTGCCCCCAC	SEQ ID No. 75
C242S	TAACAGTTCCTCCATGGGCG	SEQ ID No. 76

10 Ainsi, des oligonucléotides selon l'invention sont complémentaires d'une séquence cible appartenant au gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4 ci-dessus.

15 Ces oligonucléotides sont capables de discriminer de manière efficace entre la forme sauvage et la forme mutée de la p53. En effet, la stratégie est de bloquer l'expression de la forme mutée pour réactiver la

forme sauvage et induire dans les cellules un processus de mort programmée pour lequel la forme sauvage est indispensable, et/ou bloquer tout autre processus induit par la forme mutée de la p53. En outre, cette capacité de discrimination des oligonucléotides de l'invention permet de ne toucher que les cellules cancéreuses et d'épargner les cellules normales, qui n'expriment pas cette forme mutée de la p53.

L'invention a donc aussi pour objet le traitement ou la prévention des maladies induites par une inactivation de la protéine p53 et tout particulièrement les cancers résultant de l'expression de la protéine p53 mutée et les cancers résultant de l'expression de gènes inhibiteurs de la p53. L'invention a encore pour objet de prévenir l'apparition de cancers chez les sujets exprimant une forme mutée de la p53, comme dans le cas du syndrome de Li Fraumeni.

La P53 peut être inactivée à travers plusieurs mécanismes distincts. En particulier, dans la majorité des cancers cervicaux, la P53 est inactivée par une protéine codée par le virus du papillome humain, la protéine E6. E6 entraîne l'ubiquitinylation de la P53 ce qui conduit à sa dégradation par le protéasome. Dans ce cas, l'expression de la P53 peut être restaurée par l'inhibition de l'expression de la protéine E6. L'invention concerne également des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la protéine E6 de HPV. La séquence du gène de la protéine E6 de HPV est donnée à la figure 6A ainsi que dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO 2.

Comme indiqué précédemment, une stratégie selon l'invention a pour but de bloquer à l'aide de RNAi l'expression du récepteur des androgènes dans les carcinomes. La séquence du récepteur des androgènes est

donnée dans la liste de séquence en annexe sous le numéro  
SEQ ID NO. 77. Pour traiter les carcinomes avant qu'ils ne  
soient devenus résistants ou ceux qui le sont devenus par  
amplification du récepteur sans mutation, des siRNA  
homologues d'une région pour laquelle aucune mutation n'a  
été décrite dans les banques de données des mutations du  
récepteur des androgènes (notés siRNA AR) ont été utilisés.  
Pour traiter spécifiquement les carcinomes prostatiques  
devenus androgéno résistants par mutation, un séquençage de  
l'ARNm codant pour le récepteur sera effectué dans les  
cellules du patient afin de concevoir une séquence  
spécifique de la mutation, permettant de traiter le patient  
sans conséquence pour les cellules normales. Un exemple est  
présenté par l'utilisation de siRNA reconnaissant  
spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes  
présente dans la lignée cellulaire LNCaP (siRNA LNCaP).

En conséquence, l'invention se rapporte à des  
oligonucléotides substantiellement complémentaires d'une  
séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN  
messager codant le récepteur aux androgènes muté ou non  
muté. Il s'agit par exemple du récepteur aux androgènes  
portant l'une au moins des mutations données dans le  
tableau 5 de l'annexe C. Ces oligonucléotides de  
l'invention spécifiques du récepteur aux androgènes sont  
utiles pour traiter ou prévenir les maladies androgéno-  
dépendantes, comme par exemple le cancer de la prostate.

D'autres avantages et caractéristiques de  
l'invention apparaîtront des exemples qui suivent  
concernant :

- Exemple 1 : Inhibition de la protéine PML-RAR $\alpha$  associée à la leucémie aiguë promyélocytaire (APL).
- Exemple 2 : Inhibition de l'angiogénèse tumorale induite par le VEGF.

- Exemple 3 : Inhibition de la réponse hypoxique induite par HIF1  $\alpha$ .

- Exemple 4 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les cellules de carcinome prostatique.

- Exemple 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

- Exemple 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

- Exemple 7 : Utilisation des hybrides ADN/ARN pour inhiber l'expression de différentes protéines.

- Exemple 8 : Administration in vivo de siRNA par différentes voies.

Il est fait référence dans les exemples aux figures dans lesquelles :

- La figure 1A est une représentation schématique des protéines RAR $\alpha$ , PML et de la protéine de fusion associée, PML-RAR $\alpha$ . La figure 1B représente les résultats de transfections avec un siRNA dirigé contre PML-RAR $\alpha$ .

- La figure 2 concerne l'inhibition de l'expression du VEGF par des siRNA dirigés contre cette protéine et les conséquences de cette inhibition. La figure 2A représente l'immunodétection du VEGF dans des cellules cJ4 ou LNCaP transfectées par le siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le VEGF. La figure 2B représente la quantification par ELISA du VEGF dans le milieu conditionné des cellules cJ4 transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF en fonction du temps après la transfection. La figure 2C représente la courbe de croissance chez des souris nudes de tumeurs provenant de l'injection sous cutanée de  $10^6$  cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF. La figure 2D représente l'aspect des tumeurs au jour 7 après injection des cellules. La figure 2E représente l'immunodétection du

VEGF dans des tumeurs provenant de l'injection de cellules cj4 transfectées avec le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF après 12 jours de développement in vivo.

- La figure 3 concerne l'effet de l'inhibition par un siRNA spécifique de l'expression d'un facteur de transcription, HIF1alpha, sur la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie. La figure représente la mesure de l'activité d'un reporter VEGF luciférase en réponse à l'hypoxie dans des cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou par le siRNA dirigé contre HIF1alpha.

- La figure 4 concerne l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression du récepteur des androgènes dans des cellules et les conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 4A représente la détection par immunoblot de l'expression du récepteur des androgènes 48h après transfection des cellules LNCaP par un siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR). La figure 4B représente la mesure de l'activité d'un reporter 4xARE luciférase au R1881 dans divers clones de la lignée LNCaP non transfectée, ou transfectée par le siRNA contrôle ou le siRNA AR. La figure 4C représente la comparaison de la réponse au R1881 de cellules LNCaP non transfectées (100%), et des cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle, un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR) ou un siRNA reconnaissant spécifiquement une mutation ponctuelle présente dans le récepteur des androgènes de la lignée LNCaP. La figure 4D représente la croissance chez des souris nudes de tumeurs résultant de l'injection sous cutanée de cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle ou par un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes. La figure 4E représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 40e jour après implantation des cellules une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2µg de siRNA dirigés contre le VEGF

ou de siRNA contrôle. La figure 4F représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 34e et au 40e jour après implantation des cellules tumorales une injection intrapéritonéale de 2µg de siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes ou de siRNA contrôle.

- La figure 5 concerne l'inhibition de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 par des siRNA et des conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 5A représente la séquence de protéine p53 humaine. La figure 5B représente l'inhibition spécifique et dépendante de la dose par des siRNA de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5C représente l'inhibition spécifique par des siRNA de l'expression simultanée ou non de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5D représente l'inhibition de l'expression de la p53 endogène sauvage ou d'une forme mutante transfectée de p53 par des siRNA. La figure 5E représente l'effet de l'inhibition de la p53 par des siRNA sur la résistance à un stress génotoxique. Les figures 5 F, G, H et I montrent l'inhibition de l'expression d'une forme mutante de la p53 dans les cellules d'un patient atteint du syndrome de Li Fraumeni sur le niveau de l'ARNm (5G), et l'expression de la protéine par immunoblot (GF) ou en immunofluorescence indirecte (5H) et les conséquences sur la résistance de ces cellules à un stress génotoxique. La figure 5J montre l'inhibition par les siRNA spécifiques de la transcription dépendante de la p53 dans des cellules exprimant par transfection des formes sauvages ou mutantes de la p53. La figure 5K montre l'inhibition de l'expression d'un des gènes cibles de la p53, la p21, protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire, par la coexpression de formes mutantes de la p53 et la restauration de cette expression

par traitement des cellules avec un siRNA inhibant la synthèse de la forme mutante de la p53.

- La figure 6 concerne l'inhibition de l'expression de la protéine E6 du virus du papillome humain HPV par des siRNA spécifiques et les conséquences de cette inhibition. La figure 6 A représente la séquence de la protéine HPV. La figure 6B représente l'effet de l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression de la protéine E6 de HPV dans des cellules qui expriment ce virus, sur l'expression de la p53 et de la p21. Les figures 6C et 6D représentent l'effet de l'inhibition de l'expression de la protéine E6 de HPV sur le cycle cellulaire.

- La figure 7 concerne l'utilisation de siRNA hybrides, comportant des bases ADN et des bases ARN. Les figures 7A et 7B représentent l'effet de siRNA hybrides ADN/ARN sur l'expression de la GFP exprimée par transfection dans des cellules. La figure 7C compare l'effet de siRNA ARN/ARN, ADN/ARN ou ARN/ADN à dose constante sur l'inhibition de la transcription induite par le récepteur des androgènes. Les figures 7D et 7E représentent les effets d'une substitution de bases ARN par des bases ADN dans la séquence de siRNA inhibant la synthèse de la p53.

- La figure 8 concerne l'inhibition de la luciférase dans des tumeurs exprimant cette enzyme par injection de siRNA par voie sous cutanée, ou intra-tumorale ou intra-péritonéale ou intra-veineuse

### EXEMPLE 1 : INHIBITION DE LA PROTEINE PML-RAR $\alpha$ ASSOCIEE A LA LEUCEMIE AIGUË PROMYELOCYTAIRE (APL).

#### I - Introduction.

La leucémie aiguë promyélocytaire (APL) est due à la translocation t(15 ;17) sur le chromosome 15. Chez les patients atteints, le récepteur de l'acide rétinoïque RAR $\alpha$



(RAR $\alpha$ ) est fusionné à la protéine PML (*promyelocytic leukemia protein*) générant ainsi la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$ . Jusqu'à ce jour, cinq protéines de fusion mettant en jeu le RAR $\alpha$  ont été identifiées. Tous ces types de leucémies impliquent le récepteur RAR $\alpha$  et sont cliniquement similaires, ce qui suggère que la rupture de la voie de transduction de l'acide rétinoïque est cruciale dans la pathogenèse des leucémies APL.

La protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  a gardé les domaines de liaison à l'ADN et à l'acide rétinoïque du RAR $\alpha$ . Il a été montré que la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  réprime l'expression des gènes cibles de l'acide rétinoïque et provoque ainsi le blocage de la différenciation des cellules promyélocytaires. Seule l'administration de doses pharmacologiques d'acide rétinoïque permet la levée de la répression transcriptionnelle exercée par PML-RAR $\alpha$  et la reprise de la différenciation cellulaire. En outre, la portion protéique PML de la protéine de fusion pourrait également intervenir dans le mécanisme du blocage de la voie de transduction par l'acide rétinoïque. Dans la mesure où PML fonctionne comme un inhibiteur de croissance et un agent apoptotique et qu'elle est nécessaire pour l'expression de certains gènes induit par l'acide rétinoïque, l'effet dominant négatif de PML-RAR $\alpha$  sur PML pourrait permettre aux cellules d'acquérir une capacité de croissance, une résistance à l'apoptose et un arrêt de la différenciation.

Des études de biologie cellulaire sur PML ont montré que cette protéine possède une localisation particulière dans le noyau, dans des structures particulières appelées corps nucléaires. Il semble que le rôle de ces structures soit en relation directe avec le rôle antioncogène de PML. Dans les cellules malignes APL, la protéine PML-RAR $\alpha$  provoque, par hétérodimérisation avec PML, la délocalisation de PML des corps nucléaires vers des

structures microponctuées pouvant correspondre à des sites d'ancrage de PML-RAR $\alpha$  sur la chromatine. Cette délocalisation pourrait bloquer la fonction pro-apoptotique de PML et son rôle dans la différenciation myéloïde. Plusieurs équipes ont montré que le traitement combiné à l'acide rétinoïque et à l'AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sur des lignées cellulaires qui expriment la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  permet la dégradation des protéines de fusion en même temps qu'une relocalisation de PML sur les corps nucléaires. Cette réorganisation des corps nucléaires restaure les fonctions de PML et contribue à la reprise de la différenciation.

Finalement, la protéine chimère PML-RAR $\alpha$  aurait donc un double effet dominant négatif, sur RAR $\alpha$  et sur PML, en permettant à la fois aux cellules d'échapper à l'apoptose et de bloquer la différenciation des promyélocytes ainsi transformés.

Plus de 98% des patients atteints par la leucémie APL présentent la translocation t(15 ;17)(q22 ;q21) qui conduit à la formation de gènes fusionnés PML-RAR $\alpha$  et RAR $\alpha$ -PML. Il existe deux sous-types de protéines de fusion PML-RAR $\alpha$ , les fusions S (short) et L (Long). La forme longue de la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  correspondant à une protéine de 955 acides aminés représente la forme majoritairement exprimée et a donc été prise comme modèle dans cette étude (Annexes A, B et C). Cette protéine comporte les acides aminés 1 à 552 de la protéine PML fusionnés avec les acides aminés 59 à 462 du récepteur  $\alpha$  de l'acide rétinoïque (RAR $\alpha$ ).

## II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Des oligonucléotides RNA complémentaires correspondant à la séquence de la jonction du gène de la protéine de fusion, soit 10 nucléotides du gène PML et 10 nucléotides du gène RAR $\alpha$  ont été synthétisés avec adjonction de deux déoxythymidines en 3' (Figure 1). Ces

oligonucléotides ont été hybridés et l'obtention de l'oligonucléotide double-brin a été vérifiée sur gel d'acrylamide.

Les séquences des siRNA PML-RAR et contrôle utilisés (5'-3') sont données ci-dessous.

Contrôle :

FW :

[CAUGUCAUGUGUCACAUCUC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.3)

REV :

[GAGAUGUGACACAUGACAUG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.4)

PR :

Sens :

[GGGGAGGCAGCCAUUGAGAC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.5)

Antisens :

[GUCUCAUUGGCUGCCUCCCC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.6)

III - Résultats.

Des fibroblastes NIH3T3 ont été cotransfectés avec de la lipofectamine par un vecteur d'expression de la protéine PML-RAR $\alpha$  (100ng) et par 500ng de siRNA contrôle (C) ou dirigés contre PML-RAR $\alpha$  (PR). 48 h après transfection, un western blot (Figure 1B) a été réalisé sur des extraits cellulaires totaux en utilisant un anticorps qui reconnaît la protéine RAR $\alpha$ , entière ou sous forme de protéine de fusion.

La figure 1B montre que la transfection du siRNA PR inhibe très fortement l'expression de la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  par rapport aux cellules transfectées avec le siRNA contrôle (C), sans modifier l'expression de la protéine RAR $\alpha$ .

EXEMPLE 2 : INHIBITION DE L'ANGIOGENESE TUMORALE PAR LE VEGF.

I - Introduction.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est l'un des plus puissants facteurs angiogéniques

identifiés. Ces facteurs sont surexprimés dans de nombreuses situations d'hyperméthylation pathologiques et notamment dans le développement tumoral. L'inhibition de cette angiogénèse permet de bloquer la croissance tumorale.

5 Notre procédé a pour but d'inhiber l'angiogénèse tumorale en bloquant l'expression de l'un de ces facteurs angiogéniques et dans cet exemple celui du VEGF par les cellules tumorales.

## 10 II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides RNA, complémentaires d'une région de la séquence codante du VEGF humain, conservée chez le rat et la souris ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'

### 15 - Séquence des RNAi VEGF :

5' [AUGUGAAUGCAGACCAAAGAA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 7)

5' [UUCUUUGGUCUGCAUUCACAU] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 8)

### - Séquence des RNAi contrôle :

5' [CAUGUCAUGUGUCACAUCUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 9)

20 5' [GAGAUGUGACACAUGACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 10)

Ces oligonucléotides ou des oligonucléotides contrôle, dont la séquence ne présente aucune homologie avec les séquences répertoriées dans les bases de données, ont été hybridés et transfectés en utilisant le kit polyfect (Qiagen) dans des cellules d'un fibrosarcome de rat (cJ4) ou dans les cellules humaines du carcinome prostatique LNCaP.

## III - Résultats.

48h après transfection, une immunofluorescence indirecte a été réalisée pour détecter l'expression de la protéine dans les cellules. La figure 2A montre une inhibition massive de l'expression du VEGF.

Pour quantifier cet effet, un dosage du VEGF dans des cellules cJ4 transfectées en parallèle avec le RNAi contrôle ou avec le RNAi VEGF a été effectué par ELISA

(quantikine, R&D). Les cellules ont été incubées 48h avant le dosage dans un milieu contenant 1% de sérum. Le dosage a été réalisé 4 jours et 6 jours après la transfection. Dans ces conditions, la figure 2B montre une inhibition de la sécrétion de VEGF de 85% à 4 jours et de 75% à 6 jours et de 60% à 13 jours dans les cellules transfectées avec le RNAi VEGF comparé à celles transfectées avec le RNAi contrôle (figure 2B).

L'effet de l'inhibition de l'expression de VEGF par les cellules tumorales a été testé in vivo : 3 jours après transfection, trois groupes de 4 souris nudes femelles de 4 semaines ont été injectés en sous cutané à raison de un million de cellules par souris : Le premier groupe a été injecté avec des cellules non transfectées, le second avec des cellules transfectées par le RNAi contrôle, le troisième par des cellules transfectées avec le RNAi VEGF. Aucune sélection des cellules transfectées n'a été effectuée avant l'injection.

La croissance tumorale a été suivie en mesurant le volume des tumeurs à intervalles réguliers (figure 2C).

Les figures 2C et 2D ne montrent aucune différence significative entre les tailles des tumeurs des groupes A et B. Une très forte réduction du volume tumoral est observée dans le groupe C. L'aspect des tumeurs, beaucoup plus blanches dans le groupe C (Fig 2D) traduit une diminution marquée de la vascularisation tumorale. Après sacrifice des animaux, au jour 12 après l'injection, les tumeurs ont été disséquées, fixées et une immunodétection du VEGF réalisée sur des coupes de ces tumeurs. On observe une très forte réduction de l'expression du VEGF dans les tumeurs du groupe C en comparaison avec celles du groupe B (Figure 2E).

Dans une autre expérience, des tumeurs ont été induites chez des souris nudes males par injection de cellules du carcinome prostatique LNCaP. 40 jours après

injection, le volume des tumeurs ayant atteint 1 à 1,5cm<sup>3</sup>, les souris ont été divisées en deux groupes. Le premier groupe (4 souris) a reçu une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2 microgrammes de siRNA contrôle dans 100µl de PBS. Le second groupe a reçu une dose équivalente de siRNA VEGF dans les mêmes conditions. On observe que le siRNA VEGF, mais pas le siRNA contrôle, induit un arrêt transitoire de la croissance tumorale. (figure 4D).

### EXEMPLE 3: INHIBITION DE LA REPONSE HYPOXIQUE.

#### I - Introduction.

Certaines tumeurs sont capables de se développer dans des conditions de forte anoxie. On observe très fréquemment dans les tumeurs des régions très peu vascularisées. Cette faible sensibilité à l'hypoxie a deux conséquences : d'une part un traitement anti-angiogénique a peu de chances d'être efficace sur ces tumeurs ou ces sous populations tumorales. D'autre part, cette faible vascularisation rend difficile la délivrance de molécules thérapeutiques. Le facteur de transcription Hif1α régule l'activité de plus de 100 gènes permettant la réponse hypoxique. L'inhibition de ce facteur de transcription dans les tumeurs hypoxiques a pour but de bloquer leur croissance.

#### II - Préparation des oligonucléotides.

##### - RNAi Hif1α

5' [CAUGUGACCAUGAGGAAAUGA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 11)

5' [UCAUUUCCUCAUGGUCACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 12)

##### - RNAi contrôle

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 13)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 14)

#### III - Résultats.

Le promoteur du VEGF contient un élément de réponse au facteur de transcription Hif1α. Pour tester in

vitro l'effet d'un RNAi dirigé contre Hif1 $\alpha$ , nous avons transfecté des cellules cJ4 avec un vecteur reporter VEGF-luciférase, seul ou en association avec un RNAi Hif1 $\alpha$  ou contrôle.

5                   24h après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en milieu sans sérum, additionné ou non de chlorure de Cobalt 100 $\mu$ M afin de produire des conditions hypoxiques puis l'activité luciférase a été mesurée.

10                   La figure 3 montre une inhibition complète de l'induction de la réponse du promoteur VEGF à l'hypoxie a été observée lorsque les cellules sont transfectées avec le RNAi Hif1 $\alpha$  mais pas avec le RNAi contrôle.

15                   EXEMPLE 4 : inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les carcinomes prostatiques.

I - Introduction.

20                   Les carcinomes prostatiques sont la deuxième cause de mortalité par cancer pour les hommes dans les pays industrialisés. En France, ils sont la cause de plus de 9500 morts par an. Les cellules épithéliales prostatiques sont dépendantes des androgènes pour leur croissance. Les carcinomes prostatiques sont initialement androgéno-dépendants. Une castration chimique permet dans un premier  
25                   temps de bloquer la croissance du carcinome. Cependant dans tous les cas, ces carcinomes deviennent androgéno-indépendants et leur pronostic est alors très pessimiste. Cette androgéno-indépendance est due suivant les individus  
30                   le plus souvent à une mutation du récepteur (lui conférant par exemple une réponse aux oestrogènes ou aux glucocorticoides) ou à une amplification du récepteur.

II - Préparation des oligonucléotides.

35                   Deux oligonucléotides ARN, complémentaires d'une région de la séquence codante du récepteur androgène

(AR) non muté humain, ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'. Dans d'autres expériences, des siRNA, dénommés LNCaP, reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes (T877A) dans les cellules de carcinome prostatique humain LNCaP ont été utilisés.

- AR :

5' [GACUCAGCUGCCCCAUCCACG] ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.15)

5' [CGUGGAUGGGGCAGCUGAGUC] ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.16)

- Contrôle :

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.17)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.18)

- LNCap :

5' [GCAUCAGUUCGCUUUUGAC] ARN -TT[ADN] (SEQ ID NO.19)

5' [GUCAAAAGCGAACUGAUGC] ARN -TT[ADN] (SEQ ID NO.20)

Plusieurs sous-clones de la lignée de carcinome prostatique humaine LNCaP ont été utilisés dans cette étude. La lignée originale, LNCaP, est androgéno-dépendante. Les cellules LN70, obtenues par passages répétés de la lignée LNCaP in vitro, ont une diminution de leur réponse aux androgènes. Le clone LNS5, obtenu après passage des cellules chez l'animal, est androgéno-résistant.

III - Résultats.

Des cellules LNCaP ont été transfectées in vitro avec des siRNA AR ou des siRNA contrôle en utilisant l'agent de transfection polyfect (qiagen). 48h après transfection, les cellules ont été détachées de leur support. La moitié des cellules a été utilisée pour réaliser une détection par western blot du récepteur des androgènes, l'autre moitié a été remise en culture. Le récepteur des androgènes (bande à 110 kDa) n'est plus détectable par western dans les cellules transfectées par le siRNA AR (Figure 4A). Les cellules transfectées par le



siRNA remises en culture se sont avérées incapables de poursuivre leur croissance, contrairement aux cellules transfectées par le siRNA contrôle.

Le niveau de réponse aux androgènes a été mesuré en transfectant différents clones cellulaires de la lignée LNCaP avec un vecteur rapporteur plaçant la séquence codante de la luciférase en aval d'un promoteur minimal flanqué de 4 répétitions de l'élément de réponse aux androgènes (4xARE). Après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en absence de sérum et en présence ou en absence d'un analogue métaboliquement stable de la dihydro testostérone, le R1881 (NEN). Le rapport des activités luciférases dans ces deux conditions permet de mesurer le niveau de réponse aux androgènes du vecteur reporter.

Nous avons mesuré l'effet de la cotransfection dans ces cellules du RNAi contrôle ou du RNAi AR sur la réponse aux androgènes des différents clones de la lignée LNCaP.

La figure 4B montre une inhibition complète de la réponse aux androgènes dans les deux clones sensibles aux androgènes : LNCaP et LNCaP p70. Cette méthode ne permet pas de mesurer la réponse du clone LNS5, androgénorésistant, au traitement par le RNAi AR.

Le récepteur des androgènes présent dans la lignée LNCaP est porteur d'une mutation. Nous avons utilisé deux siRNA différents pour inhiber sa synthèse, le siRNA AR précédemment utilisé et le siRNA LNCaP reconnaissant spécifiquement la mutation LNCaP. La réponse aux androgènes a été mesurée comme dans l'expérience 4B (Figure 4C).

Pour étudier l'effet de l'inhibition de l'expression du récepteur des androgènes sur la croissance tumorale in vivo des cellules de carcinome prostatique, des cellules du carcinome LNCaP, transfectées par un siRNA contrôle (groupe A) ou AR (groupe B) ont été injectées en

sous cutané à des souris nudes males. La croissance tumorale a été suivie à intervalles réguliers. On observe que les tumeurs des animaux du groupe B ont démarré plus tardivement que celles du groupe A et que le volume des tumeurs du groupe B au 48e jour est nettement plus petit que celui des tumeurs du groupe A (Figure 4D).

Dans une autre expérience, des cellules LNCaP ont été injectées chez des souris nudes males. Lorsque, au 34e jour, les tumeurs ont atteint un volume compris entre 1,2 et 1,5 cm<sup>3</sup>, les souris ont reçu par voie intrapéritonéale une injection de 2µg de siRNA contrôle ou AR dans 100µl de PBS. Cette injection a été répétée au 40e jour. On observe que l'administration de siRNA AR entraîne un ralentissement de la croissance tumorale (Figure 4E).

15

EXEMPLE 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

I - Préparation des oligonucléotides.

Les trois siRNAs dont la séquence est indiquée ci-dessous ont été préparés, l'un dirigé contre la forme sauvage de la p53, et l'autre dirigé contre la forme mutée exprimée chez un patient et ayant donné lieu à l'établissement d'une lignée.

Cette mutation correspond à l'une des trois observées le plus fréquemment dans les tumeurs humaines.

- p53 sauvage :

Sense: [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.21)

Anti: [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.22)

- p53 MT1 (r248w) :

30 Sense: [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.23)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.24)

- p53 MT2 (r248w) :

Sense: [UCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.25)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGA]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.26)

Les nucléotides soulignés dans la p53 sauvage sont ceux qui sont mutés dans la forme mutante et qui sont en italique dans les séquences des formes mutées de la p53 mutée (p53 MT1 et MT2). Les bases en gras ci-dessus sont des mutations qui ont été introduites pour augmenter la spécificité.

## II - Résultats.

Comme montré sur la figure 5B, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT) ou mutée (mt). Les siRNAs (en dose croissante : 0, 125 ng, 250 ng, 500 ng et 1000 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1 et MT2), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53.

Comme montré sur la figure 5C, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (mt) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot (ib : immunoblot) avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz), ou l'actine cellulaire (Sigma) pour contrôler la quantité de protéines utilisée dans le test.

Comme montré sur la figure 5D, des cellules U2OS (ostéosarcome humain exprimant une forme sauvage de la p53) ont été transfectées de façon stable soit par un vecteur exprimant une forme mutante de la P53 (R248W) soit par le vecteur vide correspondant (pCDNA3). Ces lignées ont

été transfectées par les siRNA indiqués et l'expression des protéines indiquées a été détectée par western blot.

Dans tous les cas, le siRNA dirigé contre la forme mutée de la protéine inhibe la forme mutée et le siRNA dirigé contre la forme sauvage inhibe la forme sauvage. De plus, il n'y a pas de « réaction croisée », puisque le siRNA dirigé contre la forme sauvage n'a pas d'effet sur la forme mutée et réciproquement. Il faut noter que l'expression du mutant stabilise la protéine sauvage lorsqu'elle est co-exprimée. En conséquence, l'inhibition du mutant ramène, par cet effet indirect, la forme sauvage à son niveau de base, sans qu'il n'y ait inhibition de l'expression de la protéine.

Comme montré sur la figure 5E, les cellules utilisées dans la figure 5D ont été transfectées par les siRNA indiqués. Les cellules ont ensuite été soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. La Figure 5E montre l'analyse du cycle cellulaire de ces cellules par incorporation de Iodure de propidium et analyse au FACS. Les cellules non transfectées avec la forme mutante, et donc n'exprimant que la forme sauvage (cellules PCDNA) montrent un fort pourcentage d'arrêt en G1 en présence de doxorubicine. Le traitement de ces cellules par le siRNA sauvage, en diminuant la p53 sauvage, réduit cet arrêt en G1. Les cellules qui expriment la forme mutée et sauvage (R248W) s'arrêtent peu en G1 en présence de doxorubicine, montrant que la forme mutée inhibe l'activité de la forme sauvage. Quand ces cellules sont traitées avec le siRNA mt1, elles récupèrent une capacité normale (à comparer avec les contrôles PCDNA non traitées) de s'arrêter en G1, montrant la restauration de l'activité p53 sauvage dans ces cellules.

Comme montré sur les figures 5 F, G, H, les cellules MDA 087 (provenant d'un patient atteint d'un syndrome de Li Fraumeni et exprimant le mutant R248W) ont

été transfectées avec un siRNA dirigé contre la forme mutante (MT1) de la p53, ou encore avec un siRNA irrelevant (C) (1,6 µg). L'expression de la P53 a été détectée dans ces cellules par western blot (Figure 5F), les ARN messagers ont été mesurés par PCR quantitative (Light cyclers, Roche) (Figure 5G) ou immunofluorescence (Figure 5H).

Les cellules MDA 087 ont été transfectées avec un siRNA reconnaissant la forme sauvage (WT) ou la forme mutée de la p53 (mt1) ou encore par un siRNA contrôle puis soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. L'expression de la forme mutante de la p53 a été détectée par western blot dans les cellules. On observe que les cellules ayant reçu le siRNA mt1 ne sont pas capables de stabiliser la p53 en réponse à la doxorubicine (Figure 5I).

La figure 5J montre l'effet des siRNA mt1 et mt2 dans des cellules qui expriment les formes sauvages et mutées de la p53. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par un vecteur reporter comportant le gène de la luciférase sous contrôle d'un élément de réponse à la p53 et des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (mt1, mt2), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après et analysées pour l'expression de la luciférase. La p53 sauvage seule active le vecteur reporter, et la co-expression de la forme mutante inhibe cette activité. La co-transfection du siRNA sauvage inhibe l'expression de la protéine sauvage et donc l'activation résiduelle du gène reporter. La co-transfection des siRNAs mt1 ou mt2, au contraire, restaure cette activation en bloquant sélectivement l'expression de

la forme mutée et en empêchant l'effet de transdominant négatif qu'elle exerce sur la forme p53 sauvage.

La figure 5K montre un résultat similaire sur l'expression d'une des cibles de la p53, la protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire p21, dans des cellules traitées comme dans la figure 5F. L'expression de la p21, détectée par western blot est activée par la p53 sauvage et inhibée lorsque le mutant est co-exprimé. Cette inhibition est levée en présence du siRNA mtl.

#### EXEMPLE 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

##### I - Préparation des oligonucléotides.

Un siRNA dirigé contre la protéine E6 de HPV a également été préparé. Il répond à la séquence suivante :

- HPV-16-S2

Sens: 5' [CCACAGUUAUGCACAGAGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.27)

Anti: 5' [GCUCUGUGCAUAACUUGG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.28)

##### II - Résultats.

Comme montré sur la figure 6B, des cellules CasKi et SiHA, exprimant toutes deux la protéine E6 de HPV ont été transfectées avec les siRNA indiqués, traitées ou non comme indiqué par la doxorubicine et analysées par western blot en utilisant les anticorps indiqués. Le traitement des cellules par le siRNA E6 induit une augmentation de l'expression de P53. Cette expression de p53 se traduit par une augmentation de l'expression de la protéine p21.

Comme montré sur la figure 6C, le cycle cellulaire de cellules SiHA traitées comme dans la figure 6B a été analysé par FACS. La figure représente une expérience caractéristique. On observe une augmentation de cellules en phase G1 (Figure 6D) dans les cellules traitées par le siRNA E6, augmentation qui est également observée dans ces cellules lorsqu'elles sont traitées par la doxorubicine.

EXEMPLE 7 : Effet des oligonucléotides ARN/ARN  
et des hybrides ADN/ARN.

I - Introduction.

5 L'invention envisage l'utilisation  
d'oligonucléotides hybrides ADN/ARN comme alternative aux  
oligonucléotides ARN/ARN pour inhiber spécifiquement  
l'expression d'un gène. Dans le cas des hybrides ADN/ARN,  
le brin sens est préférentiellement de nature ADN et le  
10 brin anti-sens de nature ARN. Les autres aspects ayant  
trait notamment à la taille des oligonucléotides, à la  
nature des extrémités 3' et au mode de synthèse sont les  
mêmes que pour les oligonucléotides ARN/ARN. Les  
applications de ces hybrides ADN/ARN sont identiques à  
15 celles précédemment décrites pour les siRNA ARN/ARN,  
notamment en ce qui concerne les applications  
thérapeutiques, à visées diagnostic ou de validation de  
gènes. Les doses d'oligonucléotides employées pour obtenir  
les mêmes effets avec les hybrides ADN/ARN et les ARN/ARN  
20 peuvent cependant être différentes

II - Préparation des oligonucléotides.

Le brin sens est celui dont la séquence est  
identique à celle de l'ARN messager. Le brin antisens est  
le brin complémentaire du brin sens. Par convention, dans  
25 un duplexe, la nature des brins est indiquée dans l'ordre  
sens/antisens. Ainsi par exemple, un hybride ADN/ARN, noté  
D/R est un oligonucléotide dont le brin sens est de nature  
ADN et le brin antisens, est de nature ARN et de séquence  
complémentaire de l'ARN messager.

30 Dans les expériences décrites, les  
oligonucléotides dont la séquence est indiquée ci-dessous  
ont été utilisés.

- Pour la GFP :

GFP :

35 Sens : [GCAAGCTGACCCTGAAGTTCAT]ADN (SEQ ID NO.29)

Antisens : [GAACUUCAGGGUCAGCUUGCCG]ARN (SEQ ID NO.30)

Contrôle GFP :

Sens : [CAUGUCAUGUGUCACAUCUC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.31)

Antisens : [GAGAUGUGACACAUGACAUG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.32)

- 5                    - Pour le LNCaP : Les bases soulignées ci-dessous correspondant à la mutation du récepteur des androgènes exprimée dans les cellules du carcinome prostatique humain (LNCaP).

LNCaP :

10            Sens :

[GCATCAGTTCGCTTTTGA<sup>U</sup>CTT]ADN (SEQ ID NO.33)

[GCAUCAGUUCGCUUUUGAC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.34)

Antisens :

[GTCAAAAGCGAACTGATGCTT]ADN (SEQ ID NO.35)

15            [GUCAAAAGCGAACUGAUGC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.36)

Contrôle LNCaP :

Sens :

[GUUCGGUCUGCUUACACUA]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.37)

Antisens :

20            [UAGUGUAAGCAGACCGAAC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.38)

- Pour la P53 :

Les brins ADN des hybrides notés H1 comportent des bases ARN (U, soulignées).

La mutation présente dans les oligonucléotides MT1 est indiquée en italique.

25

WT :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.39)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.40)

wt H1 D/R :

30            Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAUTT]ADN (SEQ ID NO.41)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.42)

wt H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.43)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.44)

35

wt H2 D/R :



Sens: 5' [GCATGAACCGGAGGCCCATTT]ADN (SEQ ID NO.45)  
Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.46)

wt H2 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.47)  
5 Anti: 5' ATGGGCCUTCCGGTTCATGCTT]ADN (SEQ ID NO.48)

Mt1 (r248w) \*\* :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.49)  
Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.50)

Mt1 H1 D/R :

10 Sens : 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAUTT]ADN (SEQ ID NO.51)  
Anti : 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.52)

Mt1 H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.53)  
Anti: 5' AUGGGCCUCCAGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.54)

15 Mt1 H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAAC TGGAGGCCCATTT] ADN (SEQ ID NO.55)  
Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.56)

Mt1 H2 R/D :

20 Sens: 5' [GCATGAAC TGGAGGCCCAT]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.57)  
Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.58)

## II - Résultats.

### 1) Inhibition de la GFP (Green Fluorescent Protein) par les hybrides ADN/ARN.

25 Les siRNAs contrôle (R/R) ou GFP (D/R) en doses croissantes ont été introduits par transfection en utilisant le kit Polyfect dans les myoblastes de souris C2C12, en même temps qu'un vecteur d'expression de la GFP. Le niveau de GFP a été suivi par Western Blot (Figure 7A) et par mesure directe de la fluorescence émise par la GFP à  
30 l'aide d'un fluorimètre (Figure 7B). On observe une forte inhibition (jusqu'à 80%) de l'expression de la GFP par les siRNA hybrides ADN/ARN.

### 2) Inhibition du récepteur des androgènes par les hybrides ADN/ARN.

Les cellules LNCaP ont été transfectées avec un vecteur reporteur mettant la luciférase sous le contrôle d'un promoteur contenant 4 éléments de réponse au récepteur des androgènes. 24h plus tard, Les siRNA R/R, D/R ou R/D indiqués sur la figure ont été transfectés par l'agent de transfection Transit-tKO (Mirus) à raison de 250ng de chaque double brin pour 80000 cellules. Les cellules ont été incubées en milieu complet contenant des androgènes et l'activité luciférase, normalisée par rapport à la quantité de protéines de chaque échantillon, a été mesurée 24h plus tard (Figure 7C). Les hybrides R/D n'ont pas montré d'activité inhibitrice dans cette expérience. Les hybrides LNCaP D/R inhibent aussi efficacement que les siRNA R/R le récepteur des androgènes.

### 3) Inhibition de la p53 par les hybrides ADN/ARN.

La figure 7D montre que les hybrides H1 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Un vecteur CMV-GFP a été transfecté également comme contrôle interne. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevante (CTRL) ont été transfectées en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz), ou la GFP (Santa-Cruz) pour contrôler l'efficacité de transfection. Note : l'expression de la forme mutée de la protéine stabilise la forme sauvage.

La figure 7E montre que les hybrides H2 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine)

par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectées en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz).

10                    EXEMPLE 8 : Administration in vivo de siRNA par différentes voies.

Des cellules tumorales exprimant la luciférase de façon stable ont été injectées en sous cutané à des souris nudes (1 million de cellules dans le flanc droit). Au 8e jour de la croissance tumorale, les tumeurs ayant un volume moyen de 200 mm<sup>3</sup> ont été injectées soit avec des siRNA contrôles (séquence mélangée de HIF1 alpha, voir exemple 3) soit avec un siRNA dirigé contre la luciférase. Les siRNA contrôles (3 µg/souris) ont été injectés dans un volume de 50µl de PBS par voie sous cutanée dans le flanc de l'animal.

Les siRNA Luciférase ont été injectés à raison de 3µg/souris (3 animaux dans chaque groupe) dans 50 µl de PBS par voie sous cutanée (sc), ou par voie intrapéritonéale (ip) ou par voie intra-veineuse(iv) (veine de la queue) ou par voie intratumorale (it). Dans ce dernier cas, les siRNA luciferase (3µg/souris) ont été dilués dans 20µl de PBS seulement.

Trois jours après l'injection des siRNA, les animaux ont été sacrifiés, les tumeurs ont été prélevées, homogénéisées à l'aide d'un broyeur polytron. Sur les homogénats, un dosage de protéines et une mesure de l'activité luciférase dans un luminimètre ont été réalisés.

Les résultats représentés à la figure 8 montrent l'activité luciférase rapportée à la quantité de protéine.

5

Annexe A(1)

Tableau 2

Maladie	Protéine de fusion	Translocation chromosomique	références
APL (acute promyelocytic leukaemia)	PML-RARalpha	t(15;17)(q22;q21)	De The et al. <i>Cell</i> 1991, 66:675
	PLZF-RARalpha	t(11;17)(q23;q21)	Chen Z et al. <i>EMBO J</i> 1993, 12:1161
	NPM-RARalpha	t(5;17)(q32;q12)	Redner RL et al. <i>Blood</i> 1996, 87:882
	NuMA-RARalpha	t(5;17)(q13;q21)	Wells RA et al. <i>Leukemia</i> 1996, 10:735
	STAT5beta/RARalpha		Arnould C et al. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 1999, 8:1741
ALL (acute lymphoblastic leukaemia)	TEL-AML1	t(12;21)(p13;q22)	
	BCR/ABL	t(9;22)(q34;q11)	Domer PH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1993, 90:7884-8
	MLL/AF4	t(4;11)(q21;q23)	
	ALL-translocation	t(12;21)(q12;q22)	Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:4804
	CALM/AF10	t(10;11)(p12-p13;q14-q21)	
AML (acute myeloid leukemia)	ALL1/AF4	t(4;11)	Janssen JW et al. <i>Blood</i> 1994, 84:3835
	E2A/HLF	t(17;19)(q22;p13)	Hunger SP et al. <i>Genes Dev</i> 1992, 6:1608
	TLS/FUS-ERG	t(16;21)(p11;q22) AML(M7)	Ichikawa H et al. <i>Cancer Res</i> 1994, 54:2865
	MLL-AF10	t(10;11)(p12-p13;q23)	Borkhardt A et al. <i>Leukemia</i> 1995, 9:1796
	MLL-ABI1	t(10;11)	Shibuya et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 2001, 32:1
	HLXB9-ETV6	t(7;12)(q36;p13)	Beverloo et al. <i>Cancer Res</i> 2001, 61:5374
	MLL-ELL	t(11;19)(q23;p13.1)	Rubnitz JE et al. <i>Blood</i> 1996, 87:4804
	CBFbeta/MYH11	inv[16]	Tobal K et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, 91:104
	AML1-MTG8	t(8;21)	Miyoshi et al. <i>EMBO J</i> 1993, 12:2715
	TEL-TRKC	t(12;15)(p13;q25)	Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, 93:1355
	AML1/ETO	t(8;21)	Kussek R et al. <i>Leukemia</i> , 1994, 8:735
	CALM/AF10	t(10;11)(p12-p13;q14-q21)	Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:4804
	ETV6-BTL	t(4;12)(q11-q12;p13)	
	CBFbeta-SMMHC	inv(16)(p13;q22)	Cools et al. <i>Blood</i> 1999, 94:1820
	FUS/ERG	t(16;21)(p11;q22)	Wijmenga C et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:1630
	DEK/CAN	t(6;9)(p23;q34)	Panagopoulos I et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> , 1994, 11:256
	MLL-AF9	t(9;11)(p22;q23)	on Lindem M et al. <i>Mol Cell Biol</i> , 1992, 12:1687
	MLL-ENL	t(11;q23)	Super HJ et al. <i>Blood</i> , 1995, 85:855
	MLL-AF4	t(4;11)(q21;q23)	Schreiner SA et al. <i>Leukemia</i> 1999, 13:1525
	MLL-AF6	t(6;11)(q27;q23)	Domer PH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1993, 90:7884
	MLL-AF17	t(11;17)(q23;q21)	Tanabe S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, 15:206
	MLL-AFX	t(X;11)(q13;q23)	Prasad R et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1994, 91:8107
	MLL-AF1p		
	MLL-AF1q	t(1;11)(q21;q23)	

Annexe A(2)

Tableau 2

Maladie	Protéine de fusion	Translocation chromosomique	références
	MLL self MLL-CBP AML1-ETO	t(11;16)(q23;p13) t(8;21)	Borkhardt A et al. <i>Oncogene</i> 1997, 14:195 So CW et al. <i>Leukemia</i> 2000, 14:594 Busson-Le Coniat M et al. <i>Leukemia</i> 1999, 13:302 So CW et al. <i>Cancer Res</i> 1997, 57:117 Taki T et al. <i>Blood</i> 1997, 89:3945 Erickson P et al. <i>Blood</i> 1992, 80:1825
MDS/AML (myelodysplasia/acute myeloid leukemia)	NPM-MLF1	t(3;5)(q25.1;q34)	Yoneda-Kato N et al. <i>Oncogene</i> 1996, 12:265
CML (chronic myelogenous leukemia)	Bcr-Abl/p210 AML1-MDS1-EV11 (AME)	t(3;21)(q26;q22)	Ben-Neriah Y et al. <i>Science</i> 1986, 233:212 Fears S et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:1642
BpALL (cell acute lymphoblastic leukemia)	TEL-AML1	t(12;21)(p13;q22)	Golub TR et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1995, 92:4917
MPD (myeloproliferative disease)	TEL-JAK2 TEL-PDGFbetaR TEL-TRKc	t(9;12)(p24;q13) t(5;12)(q33;p13) t(12;15)(p13;q25)	Lacronique et al. <i>Science</i> 1997, 278:1309 Jousset C et al. <i>EMBO J</i> , 1997, 16:69 Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, 93:1355
CMML (chronic myelomonocytic leukemia)	involving PDGFbetaR HIP1/PDGFbetaR TEL/PDGFbetaR	t(5;17)(q33;p13) t(5;7)(q33;q11.2) t(5;12)(q33;p13)	Magnusson et al. <i>Blood</i> 2001 98:2518 Ross TS et al. <i>Blood</i> 1998, 91:4419 Tomasson MH et al. <i>Blood</i> 1999, 93:1707
MALT (gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)	API2-MALT1	t(11;18)(q21;q21)	Motegi M et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, 156:807
ALCL (anaplastic large cell lymphoma)	NPM-ALK SU-DHL-1 AT1C-ALK ALK-related translocation	t(2;5)(p23;q35) t(2;5) inv(2)(p23q35) t(2;17)(p23;q25)	Waggott W et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, 89:905 Siminovitch KA et al. <i>Blood</i> 1986, 67:391 Colleoni GW et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, 156:781 Maes et al. <i>Am J Pathol</i> 2001, 158:2185
MPD (myeloproliferative disease)	NUP98-HOXA9	t(7;11)(p15;p15)	Nakamura T et al. <i>Nat Genet</i> 1996, 12:154

Annexe A(3)

Tableau 2

APP (amyloid precursor protein) in sporadic Alzheimer's disease (AD) or Down's syndrome	APP+1 (38-kDa)		Hersberger et al. <i>J Neurochem</i> 2001 76(5):1308-14
primary pleural monophasic synovial sarcomas (SS)	SYT-SSX1 SYT-SSX2	t(X;18)(p11.2;q11.2) t(X;18)(p11.2;q11.2)	Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995,14:2333 Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995,14:2333
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFP)	COL1A1/PDGFB rearrangement	t(17;22)	O'Brien KP et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1998, 23:187
ARMS (pediatric alveolar rhabdomyosarcoma)	EWS-FLI1	t(11;22)(q24;q12)	Athale et al. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2001, 23:99
ESFT (Ewing sarcoma family of tumors)	EWS-ERG PAX3-FKHR PAX7-FKHR	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	Sorensen PH et al. <i>Nat Genet</i> 1994, 6:146 Fredericks WJ et al. <i>Mol Cell Biol</i> 1995,15:1522 Barr FG et al. <i>Hum Mol Genet</i> 1996, 5:15
DSRCT (desmoplastic small round cell tumors)	EWS-WTI	t(11;22)(p13;q12)	Benjamin et al. <i>Med Pediatr Oncol</i> 1996 27(5):434-9
NM (multiple myeloma)	EWS/FLI1	t(11;22)(q24;q12)	Fidellia-Lambert et al. <i>Hum Pathol</i> 1999, 30:78
MPD (stem cell myeloproliferative disorder)	IGH-MMSET FGFR1-CEP110	t(4;14)(p16.3;q32) t(8;9)(p12;q33)	Malgeri et al. <i>Cancer Res</i> 2000 60:4058 Guasch et al. <i>Blood</i> 2000 95:1788
Ewing sarcoma (ES)-peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET)	EWS-FEV EWS-FLI1 EWS-ERG	t(2;22)(q13;q22;t(3;18)(p21;q23) t(11;22;14)(q24;q12;q11) t(21;22)(q22;q12)	Lombart-Bosch et al. <i>Diagn Mol Pathol</i> 2000, 9:137 Bonin G et al. <i>Cancer Res</i> 1993, 53:3655 Sorensen PH et al. <i>Nat Genet</i> 1994, 6:146
MLS (myxoid liposarcomas)	ETV6/CBFA2 FUS/CHOP EWS/CHOP	t(12;21)(p12;q22) t(12;16)(q13;p11) t(12;22;20)(q13;q12;q11)	Fears S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, 17:127 Rabbitts TH et al. <i>Nat Genet</i> 1993, 4:175 Zinszner H et al. <i>Genes Dev</i> 1994, 8:2513

## Annexe B(1)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
248	G->A	129	C->A	189	C->G	217	Stop at 219	202	Ins
248	C->T	281	A->G	290	G->T	239	Stop at 259	247	Ins
282	C->T	293	Fr.	136	Stop at 169	187	G->C	171	Ins
175	G->A	157	DEL	201	Stop at 208	273	Stop at 343	203	Ins
196	C->T	161	C->A	275	Stop at 344	182	C->T	290	Stop at 303
213	G->A	195	A->T	132	Stop at 148	263	Stop at 344	233	del
234	T->C	197	G->C	176	Stop at 180	307	Stop at 344	210	Stop at 244
237	T->G	342	Fr.	191	del	261	Stop at 344	201	G->A
244	G->T	135	G->C	218	G->A	285	Stop at 344	92	Ins
256	A->G	145	T->A	234	T->A	159	G->A	44	Fr.
259	A->G	276	G->C	136	C->A	168	C->T	109	ins
					G->C/G-				G->A/G-
260	T->G	173	G->T	245	>A	230	C->T	279	>A
245	G->T	270	T->G	126	Stop at 148	228	A->C	168	Stop at 170
278	C->T	158	G->C	259	G->C	230	C->A	153	Stop at 178
134	T->A	152	Fr.	171	G->C	287	Stop at 300	247	C->A
194	C->T	132	G->T	197	T->A	269	Stop at 343	272	Stop at 305
273	G->A	288	A->C	236	T->G	227	Stop at 227	137	Stop at 169
309	C->T	247	A->T	239	C->A	231	Stop at 238	148	Stop at 180
274	T->A	273	G->C	288	A->T	275	G->C	157	Stop at 180
156	G->C	283	G->C	161	Fr.	142	T->C	191	Stop at 208
245	G->A	109	Fr.	164	Fr.	312	C->G	243	Stop at 260
193	A->G	174	G->C	142	Stop at 148	282	C->G/G->C	251	C->A
229	T->A	300	C->G	240	A->C	235	Stop at 244	242	C->A
237	G->A	205	A->G	137	T->C	156	Stop at 179	244	C->A
277	G->T	224	G->T	100	G->A	207	A->G	239	C->G
194	T->G	168	A->T	106	C->G	179	Stop at 246	142	T->A
242	G->C	167	Fr.	215	A->G	210	Stop at 214	248	C->A
246	G->C	136	C->G	246	Fr.	315	T->C	177	Stop at 246
68	G->T	164	A->C	117	G->A	229	Stop at 229	296	Fr.
147	T->A	179	C->G	271	Stop at 344	167	A->C	303	C->T
151	C->A	187	G->T	324	T->G	256	Stop at 343	140	C->A
209	A->T	201	Stop at 246	346	Fr.	176	Stop at 176	268	C->T
213	C->T	213	C->A	174	Stop at 246	309	Stop at 336	254	A->C
214	A->G	238	G->T	170	Stop at 177	270	Stop at 344	291	G->A
			T->G/C-						
248	G->T	113	>T	234	T->G	129	G->A	139	Stop at 148
266	G->T	143	G->T	354	A->G	46	Stop at 50	251	A->G
273	C->T	160	G->T	259	Stop at 344	160	T->G	221	Stop at 224
273	G->T	198	G->T	319	Stop at 344	56	A->T	237	A->T/G->T
282	C->G	203	G->T	332	Ins	74	Stop at 144	234	Stop at 234
334	G->T	238	T->A	340	Ins	118	A->G	215	T->A
342	C->T	272	G->C	177	del	257	del	191	T->A
132	A->C	276	Ins	179	T->A	192	G->T	290	C->A
249	G->C	277	T->G	190	Stop at 246	294	G->T/G->C	60	A->T
280	G->A	302	G->T	254	Ins	240	del	93	C->A
285	G->A	131	C->G	194	C->A	306	G->T	143	T->C/G->C
							C->G/G-		
241	C->T	168	A->G	172	T->A	175	>A	319	G->T
					G->T/T-				
249	G->T	258	G->T	173	>G	246	Stop at 261	110	Stop at 122
158	G->A	278	C->A	261	T->C	279	Stop at 305	190	T->G
163	T->C	285	G->C	266	A->G	146	T->G/G->T	192	C->G
176	G->A	287	G->A	199	Fr.	154	Stop at 169	126	T->G/A->G



## Annexe B(2)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
206	Fr.	294	Fr.	236	C->G	132	del	273	Stop at 305
234	A->G	236	Fr.	168	C->G	175	Stop at 175	266	Stop at 344
238	G->A	301	Ins	201	G->C	152	Stop at 165	64	Stop at 122
254	A->G/T->A	228	A->G	203	Stop at 208	260	Stop at 262	103	C->A
287	G->T	175	Fr.	250	C->A/C->G	194	Stop at 246	343	A->G
143	Fr.	282	G->T	283	G->T	170	C->A	317	Stop at 344
205	A->T	152	Stop at 180	256	C->A	213	C->G	125	Stop at 148
262	Fr.	177	C->G	245	C->T	213	A->C	239	A->G/C->T
171	G->T	216	T->A	342	G->C	232	A->G	119	Fr.
126	C->G	232	T->G	243	G->A	294	G->C	162	T->G/C->G
138	Fr.	275	Stop at 305	296	A->G	240	T->A	12	C->A/C->G
223	C->T	216	G->T	68	G->C	223	C->G	247	C->G
274	G->T	137	Fr.	102	C->T	171	A->C	190	T->A
218	Fr.	251	T->G	104	G->C	328	T->G	240	T->C
246	A->G	252	Ins	117	G->C	150	C->T	315	C->T
250	Fr.	254	T->A	175	Stop at 246	252	C->A	313	C->T
143	T->C	49	G->C	138	Stop at 169	256	Stop at 342	42	G->T
173	G->A	53	G->T	215	T->G	200	Stop at 246	73	G->T
242	G->T	60	C->T	247	Stop at 262	239	del	231	C->A
190	Fr.	202	G->T	104	C->T	215	A->T	172	Stop at 173
246	T->C	204	A->G	297	A->C	147	Stop at 169	211	Stop at 214
157	G->T	265	T->A	252	T->C	276	G->A	150	Stop at 180
239	Fr.	135	T->C	276	C->T	210	A->C	145	C->A
240	A->T	147	G->A	349	A->C	182	T->C	335	C->G
238	T->C	153	C->T	173	G->A/T->G/G->T	161	G->A/C->T	285	G->A/A->G
35	Stop at 42	170	G->T	225	G->C	83	C->A	85	Stop at 122
47	C->T	260	C->T	250	del	304	Stop at 344	98	C->T
89	Fr.	255	Stop at 263	224	A->G	225	ins	113	C->T
102	Fr.	139	G->C	166	T->A	314	Stop at 344	87	Stop at 148
141	C->G	234	A->C	156	C->A	301	A->G	97	C->T
144	C->T	152	C->A	291	A->G	224	G->A	217	Stop at 246
146	G->A	170	C->T	305	A->G	112	C->G	226	G->T
158	G->T	175	G->C	306	A->T	163	C->A	278	T->A
161	G->A	240	A->G	296	C->T	299	T->A	145	C->T
164	G->T	259	G->T	267	del	251	del	133	Stop at 148
165	Ins	87	Fr.	151	Stop at 169	162	Stop at 180	136	A->C
176	C->G	142	Fr.	228	Stop at 238	44	G->T	239	A->T/C->A
191	Fr.	175	C->G	165	Stop at 180	177	C->A/C->T	245	G->A/C->A
215	G->T	126	A->G	176	C->A	236	A->C	252	T->A
217	G->T	128	T->G	192	A->G	243	T->C	244	G->A/C->A
220	A->G	128	C->T	167	Ins	137	G->A	299	Stop at 305
224	G->C	134	T->C	166	T->C	218	G->C	305	A->T/G->A
242	C->G	172	Fr.	120	A->G	277	G->C	310	A->C
259	A->T	237	T->A	150	C->A	54	Fr.	322	C->G
267	G->C	193	A->C	155	A->C	40	Ins	323	Stop at 344
291	A->T	213	Fr.	203	Stop at 246	156	Stop at 166	315	C->G
298	G->T	246	G->A	221	A->G	168	C->G/A->T	308	G->C
182	C->A	235	Fr.	50	Stop at 109	249	G->T/G->T	323	T->G
233	Stop at 239	329	Fr.	191	Stop at 243	158	C->A	201	T->A

## Annexe B(3)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
173	T->C	155	A->G	205	T->C	209	G->T	190	T->C
251	A->C	7	G->C	210	Stop at 246	184	Stop at 207	278	T->C
219	Fr.	56	G->T	110	C->G	146	G->T	305	G->C
280	A->T	104	Fr.	166	C->A	250	C->A	176	del
			G->A/G-						
126	T->A	245	>A	269	G->T	74	Stop at 122	217	T->G
132	G->C	317	C->T	155	Stop at 179	225	del	174	A->C
181	C->T	125	G->A	155	Stop at 169	253	C->A	289	C->G
184	G->T	214	Fr.	156	Stop at 169	269	INS	234	C->G
220	T->C	248	G->C	162	C->T	184	T->C	232	A->C
266	G->A	307	Ins	196	A->G	304	T->G	317	A->T
279	G->A	152	G->T	213	Stop at 246	204	A->C	132	Fr.
305	Ins	178	C->G	214	C->T	66	Stop at 145	299	Fr.
220	A->C	253	C->T	269	C->T	259	Stop at 263	158	C->G/G->T
284	A->C	270	T->C	287	A->G	263	Stop at 271	142	Stop at 169
280	G->C	281	C->A	313	C->G	280	Stop at 344	203	Stop at 207
	Stop at								
172	231	216	Fr.	108	Stop at 144	237	Stop at 246	248	G->C/G->C
	Stop at								
174	176	131	Fr.	321	A->G	289	C->A	256	A->C
224	Ins	141	Ins	244	C->T	315	Stop at 344	262	Stop at 343
	Stop at								
251	344	140	Fr.	198	Stop at 246	312	C->T	301	Stop at 343
261	del	163	T->A	135	Ins	145	C->G	335	G->A
181	G->A	178	A->C	187	Stop at 246	169	G->T	179	Fr.
265	C->T	186	G->T	264	del	184	G->A	341	Stop at 344
272	T->C	208	A->T	52	C->T	364	G->A	103	C->G
136	C->T	255	Fr.	141	G->C	144	del	159	Stop at 179
281	G->T	307	G->A	167	A->G	146	Stop at 169	189	Stop at 246
316	C->T	130	T->G	84	C->T	190	C->A	274	Stop at 304
130	C->G	356	G->T	122	Stop at 169	249	A->C	149	Fr.
234	C->A	43	T->C	140	A->T	214	T->A	183	Stop at 183
368	Fr.	159	G->C	153	Ins	204	G->A	227	Stop at 245
							G->A/C-		
301	Fr.	280	Ins	173	Fr.	242	>G	292	Stop at 343
148	Fr.	327	Fr.	186	Fr.	208	Stop at 241	178	A->G
176	G->T	87	C->A	152	C->G	158	Stop at 180	251	Stop at 343
152	C->T	156	G->T	171	A->G	217	Stop at 221	252	Stop at 263
248	C->G	158	C->G	180	G->T	262	Stop at 344	64	Fr.
255	T->G	161	G->T	202	G->A	239	Stop at 246	89	Stop at 122
271	Fr.	173	Stop at 180	227	T->G	205	Stop at 246	108	Stop at 122
274	Fr.	199	G->T	298	G->A	214	T->C	110	Ins
225	G->A	144	Fr.	303	G->A	297	ins	124	Stop at 124
176	T->A	233	Fr.	261	Ins	268	Fr.	285	del
135	Fr.	275	T->G	276	C->G	256	A->T	342	del
135	C->G	162	T->G	305	Fr.	223	C->A	313	A->T
151	C->T	178	Fr.	117	Stop at 122	26	Stop at 43	217	T->A
159	C->T	256	Fr.	155	Stop at 177	186	A->T	167	Stop at 169
179	A->G	225	Fr.	277	T->A	214	Stop at 246	278	C->T/T->C
306	C->T	148	T->A	298	A->C	245	C->A	290	Stop at 304
174	G->A	187	G->A	141	C->T	287	G->C	173	Stop at 173
			C->A/C-						
208	Fr.	250	>A	115	T->C	96	C->T	259	C->T
126	Fr.	254	T->G	119	G->A	164	Stop at 166	288	T->A
173	del	257	T->C	120	Fr.	255	Ins	207	T->A

## Annexe B(4)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
192	C->T	275	T->C	127	T->A	275	del	197	Stop at 208
			G->T/G-						
209	Fr.	216	>T	133	Fr.	284	ins	214	A->T
216	T->G	149	T->C	144	A->T	161	G->C	127	C->G
258	G->A	240	G->T	187	T->C	246	A->T/G->T	337	G->C
282	G->C	65	A->T	205	T->A	199	G->C	102	Stop at 122
308	Fr.	125	C->T	209	A->G	195	Stop at 246	187	Stop at 202
332	Fr.	166	C->T	237	A->T	275	Fr.	100	A->G
173	T->G	242	C->T	337	G->T	283	Stop at 305	140	Stop at 143
249	Fr.	263	A->C	342	G->A	233	ins	176	Stop at 179
275	G->A	139	G->T	377	C->A	127	Stop at 169	235	Ins
294	G->T	165	A->T	93	C->T	138	G->A	250	Stop at 262
316	Fr.	241	T->G	202	C->T	208	A->T/C->T	284	Stop at 305
159	C->A	255	T->A	199	Stop at 246	106	del	132	G->A
118	Ins	265	Fr.	252	C->T	245	G->C/G->T	129	C->T
277	G->A	279	Fr.	254	C->T	212	Stop at 246	210	C->T
244	G->C	241	Fr.	262	G->A	133	G->A	232	C->T
264	Fr.	151	C->G	263	A->G	124	T->C	257	C->T
	C->T/C-								
278	>T	156	Fr.	274	Stop at 344	51	Stop at 122	164	Stop at 169
177	C->T	170	A->T	293	Stop at 344	170	G->A	249	del
179	C->T	204	G->T	156	C->G	150	del	187	Fr.
281	C->T	249	A->G	157	Stop at 169	85	Stop at 143	210	Fr.
141	G->A	280	G->T	92	C->T	195	T->A	207	T->C
	Stop at 344								
283	Stop at 148	281	A->C	201	G->T	314	Stop at 338	226	G->C
136	G->A	94	T->A	202	Stop at 246	307	Stop at 340	168	C->G/C->G
286	C->A	153	C->A	222	C->T	67	Stop at 122	185	A->G
109	A->G	172	T->C	223	Stop at 246	255	Stop at 344	198	Stop at 208
164		173	T->A	264	Stop at 344	163	del	208	G->C
					C->A/G-				
238	G->C	296	C->G	273	>A	191	Stop at 246	331	A->C
110	G->T	284	A->G	316	C->A	255	Stop at 257	320	Stop at 336
									A->C/G-
113	T->G	135	G->T	271	Ins	262	Stop at 263	331	>A
162	C->G	31	G->A	129	Fr.	264	C->A	338	T->A
183	C->G	72	Fr.	192	Ins	348	G->T	280	Fr.
	Stop at 344								
287	G->A	91	G->A	307	G->T	232	Stop at 246	290	Fr.
152	C->T	110	Fr.	220	T->A	170	ins	297	Fr.
138	C->G	154	Fr.	285	A->G	114	T->A	297	C->G
278	T->C	158	Fr.	226	G->A	343	G->T	136	Stop at 164
236	A->G	167	C->T	137	Ins	26	Stop at 36	149	Stop at 180
237	T->A	178	Stop at 180	259	Ins	137	G->T	221	Stop at 246
289	G->T	195	Stop at 208	234	Fr.	145	G->C	228	ins
136	Ins	197	G->A	135	del	146	T->C	243	Stop at 340
	Stop at 147	199	G->A	102	Stop at 116	286	A->T	292	Stop at 304
99	Stop at 169	227	Ins	324	G->A/A-				
			G->T/G-		>G	296	A->T	328	del
134		248	>T	27	Fr.	164	G->A	338	Stop at 346
			T->C/G-						
242	T->C	265	>T	162	del	148	T->G	243	A->C
193	C->T	272	T->A	277	Ins	274	del	348	T->A

Tableau 3

Annexe B(5)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
188	Fr.	274	T->G	135	T->G	211	Stop at 215	304	C->T
152	169	349	Fr.	69	C->G	239	A->T	228	G->T
57	Fr.	203	Fr.	242	T->G	313	ins	370	A->C
281	C->G	205	T->G	157	G->A	327	T->G	149	C->T/C->T
260	263	205	A->C	198	G->C	211	C->A	158	C->T/G->A
132	A->T	246	A->T	157	T->G	246	Stop at 246	240	G->A
249	263	282	Stop at 305	279	G->C	163	C->T	258	Stop at 263
167	G->T	133	A->C	134	Ins	252	del	317	C->A
17	A->T	162	A->T	239	Stop at 263	129	del	262	T->A
24	A->T	174	A->T	168	Stop at 169	215	G->C	263	A->T
175	C->T	253	C->G	134	Fr.	253	A->C	163	T->G
358	G->A	131	A->G	253	A->T	274	Ins	312	Fr.
175	Ins	137	T->A	254	A->T	154	C->A	301	C->A
115	C->T	141	Fr.	247	A->G	183	C->T	226	G->A/G->A
103	Fr.	157	T->A	235	A->T	225	T->A	200	A->C/A->C
237	Fr.	157	Fr.	176	Stop at 243	149	ins	207	G->C
250	C->T	176	Ins	163	Stop at 169	171	Fr.	226	Stop at 227
365	A->G	240	Fr.	248	Stop at 344	287	A->T	266	
271	G->A	274	T->C	289	Stop at 304	133	G->T	113	del
320	G->C	46	Fr.	163	Fr.	137	C->A	226	Fr.
349	G->T	112	Fr.	207	Fr.	148	G->T	94	C->A
126	del	295	C->T	251	A->T	246	A->C	127	Fr.
36	G->A	193	T->A	112	Stop at 120	251	T->C	133	Stop at 145
76	Fr.	221	G->T	120	Stop at 122	273	T->C	153	Stop at 180
241	C->G	227	Fr.	231	C->T	297	C->A	75	C->T
281	G->C	241	C->A	212	Stop at 214	192	G->A	116	Stop at 122
244	G->A	281	G->A	179	A->C	244	C->G	184	del
218	T->G	316	Ins	174	G->T	221	Stop at 222	106	Stop at 122
256	344	344	Fr.	232	del	243	T->A	69	Stop at 147
280	A->C/G->C	145	T->G	173	Stop at 195	308	C->G	298	Stop at 344
258	A->G	145	T->C	273	Stop at 344	189	C->A	182	ins
270	T->A	194	T->C	143	T->A	239		133	del
176	T->G	162	A->G	161	C->T	142	C->G	163	Stop at 168
171	231	315	Ins	72	Stop at 120	295	C->A	174	del
251	263	203	T->A	265	del	156	Stop at 168	330	T->G
337	C->T	273	Ins	214	Stop at 214	213	Stop at 245	125	C->G
266	G->C	62	G->T	107	Stop at 147	243	Stop at 244	258	Stop at 344
203	G->C	71	Fr.	317	Ins	289	C->T	330	Stop at 335
241	252	128	Fr.	165	C->A	211	del	113	T->C
193	A->T	203	T->C	99	Stop at 122	220	Stop at 244	265	T->G
255	A->G	254	C->G	36	C->T	229	T->G	126	T->C
194	C->G	282	Fr.	245	Ins	253	del	214	Stop at 218
342	342	258	G->C	76	C->T	302	Stop at 303	284	C->T
55	Ins	217	Fr.	160	T->A	208	A->G	96	ins
257	C->G	139	A->C	165	A->C	212	Stop at 244	62	Stop at 121

Tableau 3

Annexe B(6)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
282	ins	215	A->C	269	Fr. G->T/C-	129	Stop at 145	285	A->C
245	G->C	243	Ins	245	>A	190	del	358	G->T
209	ins	295	Fr.	208	G->A	216	Stop at 221	122	G->A
239	ins	285	A->T	236	C->T	275	Stop at 304	69	Stop at 122
179	T->G	170	Stop at 179	294	G->A	150	ins	155	C->T/C->G G->A/C-
314	C->T	208	Stop at 246	251	Fr.	188	C->G	245	>G
155	C->T	209	Stop at 214	215	Ins	220	Ins	181	C->G
249	Stop at 344	240	Stop at 263	154	C->T	292	A->C	185	Ins
116	C->G	141	G->T	293	G->C	305	G->T	52	Stop at 56
163	A->G	151	Fr.	161	C->G	48	A->T/C->T	112	Stop at 122
173	G->C	182	Stop at 246	56	G->A	154	C->G	165	Stop at 169
255	C->T	140	A->G	139	G->A	150	Fr.	323	del
255	C->G	142	C->T	222	G->C	329	C->A	67	C->G
218	T->C	169	T->A	302	Stop at 344	80	C->T	148	A->T
301	Stop at 344	170	A->G	144	Stop at 169	243	T->G	230	Stop at 246
271	A->T	271	A->G	166	T->G	104	Stop at 148	95	Stop at 148
286	A->G	331	C->T	149	T->A	117	Stop at 148	276	Stop at 286
294	A->G	194	Stop at 245 T->G/T-	204	del	138	C->A	249	Stop at 342
264	C->T	113	>G	127	C->A	248	C->T/G->C	208	del
235	A->G	165	C->T	289	T->C	167	G->A	163	Stop at 163
249	A->T	176	Stop at 246	261	A->G	214	C->G	213	A->G
216	G->A	207	T->G	269	A->G	272	Fr.	282	Stop at 304
215	G->A	297	C->T	128	Stop at 169	186	A->G	295	Stop at 344
272	G->A	141	T->G	159	Stop at 169	147	Ins	160	del
267	Stop at 344	181	G->C	204	Ins	261	T->G	233	A->T
242	G->A	229	Fr.	242	Stop at 242	240	T->G	186	T->C
195	T->C	276	Fr.	237	del	288	Fr.	243	T->C/G->A
172	G->T	149	Stop at 169	284	Stop at 304	286	A->G/A->T	142	C->A
239	A->G	193	C->G	331	G->T	126	Stop at 169	144	G->T
262	G->T	293	Stop at 304	130	T->A	182	Fr.	231	Fr.
255	T->C	147	Fr.	39	C->T	298	Fr.	254	Fr.
286	A->C	286	G->T	352	G->C	220	T->G	266	ins
283	G->A	287	Stop at 303	209	Stop at 246	269	G->A	258	A->C
190	C->T	293	G->A	90	C->T	232	Fr.	239	Stop at 261
154	G->A	295	T->C	111	G->A	131	del	262	G->C/G->C
272	Stop at 344	215	Fr.	119	C->T	261	Fr.	296	Stop at 334
143	G->A	333	Fr.	141	T->C	111	T->A	284	del
271	A->C	28	A->C	202	T->C	285	Fr.	150	A->C
133	T->A	67	C->T	326	A->G	266	G->A/A->T	225	G->T
174	Fr.	288	A->G	36	G->T	162	Stop at 169	247	Fr.
132	A->G	276	del	68	A->G	208	Ins	322	C->T
252	Fr.	292	Fr.	117	G->T	250	Ins	85	Stop at 117
330	T->A	189	C->T	145	G->T	130	Stop at 169	86	ins
179	C->A	210	A->G	215	G->A/T-	289	Fr.	189	Fr.
309	C->G	217	T->C	325	>A	198	Fr.	315	Fr.
212	ins	135	Stop at 169	112	G->A	302	Fr.	169	Stop at 180
175	G->T	165	A->G	308	G->A	137	C->T	245	G->T/G->T

Tableau 3

Annexe B(7)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
153	C->G	234	del	63	C->T	191	Ins	175	C->A/G->C/C->G
145	>T	218	del	104	A->T	186	G->A	71	C->T
277	Fr.	100	C->T	212	T->C	237	ins	72	Stop at 148
275	G->T	169	G->A	217	G->A	230	A->G	98	T->A
110	C->T	158	Stop at 179	328	T->C	184	A->G	287	Stop at 304
232	T->A	143	Stop at 169	45	C->T	157	ins	162	A->G/C->T
151	C->A/C->T	200	Ins	299	G->C	95	T->A/T->G	130	T->C
218	G->T	185	Stop at 246	111	T->C	314	Fr.	215	Stop at 243
139	A->G	11	G->A	127	T->C	306	A->G	204	Stop at 207
250	C->G	217	G->C	162	Ins	45	C->A	315	Stop at 336
280	A->C	72	Stop at 122	360	G->T	100	Fr.	33	Stop at 43
127	C->T	105	G->T	257	Ins	162	Fr.	41	Stop at 43
176	G->C	221	G->A	341	T->G	319	Fr.	80	Stop at 120
274	G->C	253	A->G	242	Stop at 246	113	Fr.	96	Stop at 147
246	T->G	300	Stop at 344	262	del	126	C->A	207	Stop at 212
229	Stop at 238	250	Stop at 342	257	T->G	196	Stop at 246	215	Stop at 245
247	A->C	135	T->A	229	T->C	175	G->A/C->G	224	Stop at 246
290	G->A	159	C->T/C->T	196	G->A	182	T->G	260	del
219	Stop at 246	249	G->A	200	A->G	190	C->G	276	Stop at 339
88	Stop at 122	198	A->G	278	Stop at 344	141	Stop at 148	290	Stop at 339
254	T->C	238	T->G	144	G->C	166	Stop at 180	300	Stop at 343
283	C->G	243	A->T	158	Stop at 169	345	Stop at 369	51	Stop at 121
299	G->A	259	G->A	252	Stop at 344	192	C->A	301	Stop at 303
346	G->A	268	A->G	241	Stop at 261	65	Fr.	236	A->C/C->G
116	T->C	287	Fr.	282	C->T/G->A	185	G->T	83	C->T
150	A->G	302	G->A	276	G->T	181	C->A	237	T->C
95	T->C	189	G->C	196	C->A	190	Stop at 208	156	ins
54	T->A	212	Fr.	193	T->C	155	C->G	128	C->G
256	C->T	51	G->T	160	A->C	242	G->T/C->T	243	T->G/G->C
309	C->A	160	G->C	243	A->G	269	A->T	133	A->G
109	T->C	207	Ins	206	Stop at 246	283	Fr.	125	C->A
265	T->C	147	T->G	194	T->A	189	G->A	62	A->G
139	Stop at 169	177	Fr.	212	T->A	244	G->A/G->C	54	C->T
154	G->T	121	Fr.	169	A->G	138	Stop at 148	84	C->G
179	A->T	147	T->C	183	T->C	188	Stop at 208	202	G->C/T->G
255	del	160	A->G	77	C->G	246	del	319	A->C
342	Stop at 344	230	Fr.	188	Ins	180	G->C	138	C->G
11	G->C	237	A->C	158	G->T/C->T	175	del	229	T->A/G->A
121	Stop at 122	47	Stop at 121	194	Stop at 207	290	Stop at 301	101	Stop at 122
34	ins	78	Fr.	253	Ins	271	del	278	Stop at 304
53	G->A	81	Stop at 122	360	Stop at 369	156	Stop at 180	339	Fr.
144	A->C	108	Stop at 146	191	C->G	69	C->A	303	G->T
280	A->G	110	G->C	141	T->A	112	C->A	247	Stop at 344

Tableau 3

Annexe B(8)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
326	G->T	156	C->T	303	A->T	193	C->A	299	Ins
332	Stop at 344	217	del	49	Ins	222	Fr.	293	del
256	Ins	242	T->A	62	Stop at 141	228	Stop at 245	247	Stop at 343
283	C->T	245	Stop at 340	103	del	145	del	5	C->T
232	T->C	251	Ins	105	del	148	Stop at 167	123	C->T
184	Fr.	91	G->T	121	del	140	Stop at 168	126	C->T
273	C->G	136	A->G	124	Ins	171	Stop at 180	320	G->A
133	T->C	146	G->C	124	Stop at 167	304	Fr.	356	G->A
272	G->T	164	A->T	338	Stop at 343	159	ins	379	G->A
293	G->T	194	Fr.	336	G->T	261	G->A	154	Stop at 180
267	G->A	255	A->T	124	C->G	304	A->G	164	G->C
325	G->T	339	Ins	284	A->T	222	G->T	75	C->G
71	Ins	35	G->T	144	G->A	291	G->C	163	Stop at 165
120	A->T	213	G->T	227	C->T	147	T->A/T->A	238	Stop at 244
151	Ins	261	Stop at 263	208	G->T	216	G->C	8	C->T
307	Fr.	299	T->C	228	G->A	91	Ins	15	A->C
108	Fr.	204	A->T	196	G->T	311	A->C	61	A->G
257	T->A	47	Fr.	195	C->G	334	Stop at 344	72	C->T
257	Stop at 344	178	C->A	272	T->G	211	T->C	102	ins
138	G->T	257	G->A	53	G->C	197	G->T	104	G->T
155	C->A	341	C->T	290	C->G	202	C->A	106	A->G
167	C->A	290	C->T	292	A->T/A->T	219	C->A	365	C->T
174	A->G	169	T->C	245	Stop at 246	228	G->C	10	C->T
181	G->T	233	C->T	188	Stop at 246	163	A->C	21	C->T
241	T->A	198	G->A	288	Stop at 344	271	G->C/A->G	361	G->A
305	A->T	200	Fr.	176	Fr.	238	Fr.	364	C->T
273	C->A	228	C->G	148	Stop at 179	206	T->A	385	T->C
219	C->T	236	C->A	161	Stop at 169	52	del	307	A->G
251	C->G	245	G->T/C->T	211	Stop at 246	94	Stop at 122	161	G->T/C->T
233	C->G	249	>T	244	Stop at 246	236	Stop at 236	241	Stop at 263
215	Stop at 246	251	Ins	247	del	107	C->A	327	Stop at 335
216	Ins	258	T->A	260	Stop at 344	106	Fr.	157	T->C
344	T->C	278	Fr.	216	T->C	69	Fr.	132	Stop at 169
213	G->C	279	Ins	231	A->T	204	Fr.	221	A->C
82	C->T	296	Ins	208	C->A	305	A->C/G->T	184	G->C
151	del	255	A->C	301	C->G	269	Stop at 344	157	Stop at 179
180	G->A	290	Stop at 343	208	C->G	230	Stop at 238	289	Stop at 305
337	G->A	137	Stop at 344	237	G->C	227	Stop at 228	105	G->C
281	A->T	155	Stop at 145	243	G->C	363	G->A	215	Stop at 221
133	T->G	206	Fr.	159	G->T	253	Fr.	179	Stop at 180
236	del	242	Ins	33	Ins	250	Stop at 344	128	Stop at 148
306	G->C	300	Fr.	192	del	259	C->A	256	Stop at 263
227	T->A	191	T->C	312	C->A	167	del	131	Stop at 169
138	G->C	191	C->A	321	Stop at 344	173	Stop at 246	143	Stop at 167
178	Stop at 246	246	C->G/C->G	283	>G	313	Fr.	158	C->T/G->T
213	C->T/A->G	258	T->A	285	G->T	346	Ins	207	A->T
191	Stop at	143	A->T	283	C->A	293	Ins	245	Stop at 262

Tableau 3

Annexe B(9)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
	207								
236	A->G	159	Fr.	216	del	224	A->T	258	Stop at 291
196	G->C	165	Stop at 178	318	C->T	158	Stop at 167	266	Stop at 271
					G->C/C-				
156	G->A	168	Ins	119	>G/C->G	154	Stop at 167	284	Stop at 344
339	G->T	169	del	344	T->G	283	Stop at 304	285	ins
166	C->G	195	T->G	216	Stop at 246	284	C->A	290	ins
	Stop at								
184	246	191	C->T	240	G->C	176	G->T/C->T	294	Stop at 344
	Stop at								
279	344	152	Ins	306	Stop at 344	47	C->T/C->T	308	Stop at 344
140	C->T	168	A->C	210	A->T	151	C->T/C->T	49	Stop at 50
282	C->A	209	G->C	198	A->T	88	C->T/C->T	254	Stop at 260
162	T->A	209	G->A	273	Fr.	71	C->A	301	Stop at 305
251	C->T	214	T->G	138	del	162	T->C	311	Stop at 344
	Stop at								
241	246	166	Fr.	171	Stop at 173	180	A->G	320	Stop at 344
	G->A/G-								
248	>A	265	Stop at 344	174	Ins	150	Stop at 163	324	Stop at 344
	Stop at								
362	369	163	C->G	209	A->C	218	Stop at 219	244	Stop at 263
81	C->T	182	T->A	208	Stop at 215	218	ins	265	C->A
	G->A/G-								
224	>A	211	Ins	285	Stop at 304	228	C->A	222	Stop at 246
197	T->G	236	T->A	286	G->C	248	Fr.	296	C->A
301	C->T	267	C->T	130	C->A	282	G->A/G->T	205	ins
157	G->C	148	G->A	201	Fr.	61	A->T	77	Fr.
282	G->A	133	Stop at 169	330	Stop at 344	75	T->C	86	C->T
276	C->A	174	Stop at 179	131	Stop at 148	76	G->A	112	C->T
	C->T/C-								
250	>T	239	A->C	236	Stop at 239	295	C->G	320	ins
279	G->T	244	Fr.	236	Ins	340	G->A	125	G->T
	C->T/C-								
219	>T	271	G->T	238	del	144	A->G	266	Fr.
	C->T/C-								
152	>T	278	Fr.	313	Stop at 334	126	T->G	135	Stop at 148
157	C->T	171	G->A	240	Stop at 262	234	T->C/C->G	316	Stop at 336
158	C->T	229	G->A	266	del	165	Fr.	234	T->A/C->A
	C->T/C-								
222	>T	161	>A	276	Stop at 344	101	A->T	233	C->T/A->C
195	C->T	168	C->A	166	Ins	254	Stop at 344	206	T->A/G->T
							G->A/G-		
291	G->T	241	T->C	150	Stop at 169	217	>A	226	C->A
192	A->T	154	Ins	222	C->A	169	Fr.	302	G->C
			C->T/C-						
333	G->A	177	>T	218	T->A	167	A->T	260	C->G
369	del	202	G->C	228	C->T	148	A->C	220	A->G/T->A
			C->T/C-						
203	G->A	250	>G	141	C->A	155	Stop at 180	233	Stop at 246
232	C->G	261	A->T	221	G->C	195	del	325	G->C
188	G->A	303	G->C	226	C->T	248	del	185	A->T
224	Fr.	182	G->A	215	T->C	275	T->A	186	Stop at 208
199	A->G	177	C->A	85	C->T	230	Stop at 239	184	Stop at 185
277	T->C	271	G->C	89	C->T	303	Stop at 344	187	Stop at 208
176	T->C	292	A->T	101	A->G	279	del	234	C->T
227	T->C	300	C->T	132	A->T/A-	153	Fr.	235	Stop at 239



Tableau 3

Annexe B(10)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
					>G				
327	T->C	319	A->T	160	G->A	235	A->C	141	Stop at 169
247	C->T	195	Fr.	46	C->T	82	Stop at 145	264	T->C
135	C->T	269	G->C	122	G->T	196	Fr.	76	A->T
211	C->T	172	T->G	108	G->A	275	ins	96	T->C
149	C->T	35	G->C	103	C->T	82	ins	308	C->A
	C->T/C-				G->C/A-				
142	>T	90	Fr.	281	>G/C->G	273	T->G	96	C->G
	C->T/C-								
138	>T	135	C->A	105	C->T	276	Stop at 305	206	G->A
					C->T/G-				
178	C->T	131	A->T	273	>A	254	A->G	241	Ins
	C->T/C-								
241	>T	155	del	140	Stop at 148	225	T->G	111	T->G
130	C->T	228	Stop at 239	270	Stop at 337	246	G->T	238	Ins
	C->T/C-								
127	>T	292	Stop at 305	190	Stop at 195	93	G->A	347	C->G
135	G->A	387	del	275	Stop at 341	254	C->A	154	G->T/C->T
211	A->G	231	A->G	143	Stop at 148	294	Ins	212	T->G
286	Fr.	268	A->C	107	C->G	139	Fr.	260	C->A
168	Fr.	179	T->C	194	Stop at 206	356	G->C	123	Stop at 148
175	C->A	232	A->T	271	Stop at 343	182	G->C	146	T->G
381	Fr.	134	T->G	254	del	73	Stop at 122	73	T->A
263	Fr.	274	G->A	255	Stop at 262	76	C->G	165	G->T
292	A->G	243	Stop at 246	322	A->C	150	Stop at 165	313	G->A
		131	A->C	323	Stop at 340	214	Stop at 220	130	ins
								133	A->T
								289	Ins

## Annexe C

Tableau 5

Accession #	Mutation type	Pathogenicity		Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
		Proven	Exon		Amino acid	Gln #	Poly Gly #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile					
0001	PAIS	Substitut	1	002	Glu ⇒ Lys						high	20-50% reduction in mutant protein	Male	Ambiguous	pos	Choong et al; J Clin Invest. 98: 1423-1431, 1996
0002	CAIS	Insertion	1	4	GAA ⇒ AAA					zero		1 nt insertion causing frameshift & stop in Codon 180	Female	Normal	pos	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58:569-675, 1996
0003	Prostate cancer	Substitut	1	051	Gly ⇒ 0							Also Phe891Leu (TTT to CTT) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0004	Laryngeal cancer	Deletion	1	054	Leu ⇒ Ser							30 nt. deletion Somatic mutation	Male	Normal		Urushibata et al; 10th. Int. Cong. Endocrinol Abstr. P3-706, 1996
0005	Prostate cancer	Substitut	1	057	TTG ⇒ TCG							Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0411	Mental Retard.	Deletion	1	058	Leu ⇒ Gln							3 affected siblings - normal CAG = 23	Male	Normal	pos	Kooy et al; Am J Med Genet. 85: 389-393, 1999
0006	Kennedy Syndrome	Insertion	1	058-078	CTG ⇒ CAG							Expansion of polyglutamine repeat	Male	Normal		LaSpada et al; Nature 352:77, 1991
0007	Prostate cancer	Deletion	1	058-078	⇒							Contraction of poly Gln repeats (24 to 18) Somatic mutation	Male	Normal		Schoenberg et al; Bioch. & Biophys Res Comm 198: 74-80 1994
0324	Prostate cancer	Deletion	1	058-078	⇒							Deletion of 1 polyGln repeat (23-22) Somatic mutation	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
0325	Prostate cancer	Insertion	1	058-078	⇒							Insertion of 1 polyGln repeat (21-22) in 2 diff patients. Som mut	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997

Accession #		Pathogenicity proven		CpG Position		Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments		Sex of External rearing		Family history		Reference	
Phenotype	Mutation	Domain	Exon	spot	hot	Amino acid	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmar	Kd	Thermolabile		Male	Normal				
0495	Prostate cancer	Deletion	1	058-078			⇒	18					Contraction of poly Gln repeats (20 to 18) Somatic mutation	Male	Normal		Wallin et al; J Pathology 189: 559-653, 1999		
0008	CAIS	Substitut	1	060		Gln ⇒ Stop	⇒			low	normal high		Normal upregulation.	Female	Normal	neg	Zoppi et al; J Clin Inv 19:1105, 1993		
				540		CAG ⇒ TAG													
0409	CAIS	Insertion or deletion	1	060		Gln ⇒ Gln							either 1nt. insert or 2nt. del.-frameshift & stop in codon 80	Female	Normal	pos	Zhu et al; J Clin Endocrinol & metab 84: 1590-1594, 1999		
				542		CAG ⇒ CAAG													
0009	Prostate cancer	Substitut	1	064		Gln ⇒ Arg							Also Leu830Pro (CTT to CCT) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996		
				550		CAG ⇒ CCG													
0416	CAIS	Insertion	1	085		Gln ⇒ Gln		25		zero			1nt. insertion causing frameshift and stop in codon 91	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999		
				617		CAG ⇒ CAAG													
0529	CWR22R Prost. CA Cell line	Substitut	1	91		Glu ⇒ Asp		27	19				AR indep.+Leu57Gln & His 874Tyr mut. + Duplication of exon 3	Male	Normal		Chelnski et al; The Prostate 47: 66-75, 2001		
				635		⇒													
0417	CAIS	Deletion	1	102		Pro ⇒ Pro		12	25	zero			1 nt. deletion causing frameshift and stop in codon 172	Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999		
				668		CCAC ⇒ CCG													
0010	Prostate cancer	Substitut	1	112		Gln ⇒ His							Also Trp798Stop (TGG to TGA) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996		
				698		CAG ⇒ CAT													
0418	CAIS	Substitut	1	113		Gln ⇒ Stop		25	27					Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999		
				699		CAA ⇒ TAA													
0417	CAIS	Deletion	1	125		Pro ⇒ Pro		23	24	zero			1nt. deletion causing frameshift and stop at codon 172	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999		
				738		CCAC ⇒ CCG													
0011	CAIS	Deletion	1	127		Arg ⇒ Arg				zero			1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 172	Female	Normal	neg	Batch et al; Hum Mol Genet 1: 497, 1992		
				743		AGAA ⇒ AGG													
0436	CAIS	Deletion	1	127		Arg ⇒ Arg							1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 172	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000		
				743		AGAA ⇒ AGG													
0012	CAIS	Deletion	1	140		⇒							Deletion of Codons 140-148 Stop in Codon 154	Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996		
						⇒													

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Exon 1	Poly	Poly	Thermolabile	Bmax	Kd					
						Exon 1	Gln #	Gly #								
0516	CAIS	Substitut 1	Nterm	153	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG								Female	Normal		Copelli et al; Asian J Androl 1: 73-77, 1999
0523	CAIS	Substitut 1	Nterm	819	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG								Female	Normal		Gacobini et al. Hum Genet. 108; 176, 2001
0013	CAIS	Substitut 1	Nterm	172	Leu ⇒ Stop TTA ⇒ TGA								Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0316	PAIS	Substitut 1	Nterm	876	Leu ⇒ Stop TTA ⇒ TGA				low	normal			Female	Ambiguous		Holterhus et al; J Clin Endocrinol. 82: 3584-3589, 1997
0420	CAIS	Substitut 1	Nterm	172	Leu ⇒ Stop TTA ⇒ TGA		26	24	zero				Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0014	Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	876	Lys ⇒ Arg AAA ⇒ AGA								Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0319	CAIS	Substitut 1	Nterm	180	Gln ⇒ Arg CAA ⇒ CGA								Female	Normal		Komori et al; J Obstetrics & Gynecol. 23: 277-81, 1997
0551	Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	943	Glu ⇒ Gly GAA ⇒ CGA								Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0015	CAIS	Insertion 1	Nterm	198	Glu ⇒ 0 ⇒				zero				Female	Normal	neg	Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0549	Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	202	Glu ⇒ Glu GAA ⇒ GAG								Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0395	Normal	Substitut 1	Nterm	968	Ser ⇒ Arg AGC ⇒ AGG								Male	Normal		Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0437	CAIS	Deletion 1	Nterm	205	Arg ⇒ Lys AAG ⇒ AAG				zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0376	MAIS	Substitut 1	Nterm	977	Arg ⇒ Arg AGG ⇒ AGA								Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position hot spot	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts				Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Domain	Exon		Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Gly #	B <sub>max</sub>	K <sub>d</sub>	k					
0328	Normal	Substituted	1	Nterm	211	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA								Silent mutation - polymorphism detected in 8% popul.	Male	Normal		Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0329	Normal	Substituted	1	Nterm	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA								Silent mut. polymorph -detected in 14% of X chromosomes	Male	Normal		Hjort et al; Eur J Pediatr 153: 317-321, 1994
0330	Normal	Substituted	1	Nterm	211	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA								Silent mutation polymorphism	Male	Normal		Lu et al; Clinical Genetics 49: 323-324, 1996
0377	Normal	Substituted	1	Nterm	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA								Silent mutation polymorphism	Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0396	Normal	Substituted	1	Nterm	211	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA								Silent mut. polymorph detected in 10% of X chromosomes	Male	Normal		Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0378	MAIS	Substituted	1	Nterm	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA								Silent mutation polymorphism - 4 patients with infertility	Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0421	CAIS	Substituted	1	Nterm	211	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA		22	24		v low			Silent mutation -negligible level of mRNA & hAR	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0422	CAIS	Substituted	1	Nterm	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA		21	23		normal normal			Silent mutation -	Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0423	PAIS	Substituted	1	Nterm	211	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA		23	24		v low			Silent mutation -	Male	Ambiguous		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0424	PAIS	Substituted	1	Nterm	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA		19	24		normal high			Silent mutation -	Male	Ambiguous	pos	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0425	MAIS	Substituted	1	Nterm	211	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA		20	16		normal high			Silent mutation -	Male	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0379	MAIS	Substituted	1	Nterm	214	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ AGG		27	23		normal normal norm			severe oligospermia- 20% lower transactivation	Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0380	Normal	Substituted	1	Nterm	1005	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ AGG									Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	CpG Position hot spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Protein	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0016	CAIS	Insertion	1	215	Ala ⇒ Gly GCT ⇒ GGCT						1 nt insertion causing frameshift & stop in Codon 232	Female	Normal	neg	Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0548	Prostate cancer	Substitut	1	222	Asn ⇒ Asp AAT ⇒ GAT						Treated with flutamide also Thr877Ala - somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0531	MAIS	Substitut	1	233	Asn ⇒ Lys AAC ⇒				normal		* Azospermia - transactivation 46% of wt	Male	Normal		Giwerzman et al. Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001
0350	CAIS	Substitut	1	255	Leu ⇒ Pro CTG ⇒ CCG						* Also Gly820Ala mut. Extra mutation causes greater thermolability	Female	Normal		Tanaka et al; Gynecol Endocrinol 12: 75-82, 1998
0017	Prostate cancer	Substitut	1	266	Met ⇒ Thr ATG ⇒ ACG						Also Leu574Pro (CTG to CCC) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277- 285, 1996
0018	Prostate cancer	Substitut	1	269	Pro ⇒ Ser CCA ⇒ TCA						Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277- 285, 1996
0019	CAIS	Deletion	1	272	Gly ⇒ Gly GGAA ⇒ GGG				zero		1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 301	Female	Normal		Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol. Biol 58: 569-575, 1996
0556	Prostate cancer	Substitut	1	296	Ser ⇒ Arg AGC ⇒ AGA						Poor differentiation of Cap. Germline mutation ?	Male	Normal		Yu et al; Sheng Wu Hua Xue 32: 459-462, 2000
0550	Prostate cancer	Substitut	1	334	Ser ⇒ Pro TCC ⇒ CCC						Treated with flutamide somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0398	Prostate cancer	Substitut	1	340	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ CTG						Somatic mutation Stage 3 tumor	Male	Normal		Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77: 119-123, 1993
0020	CAIS	Substitut	1	353	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG		21				low specific binding with MB only-mRNA < 20%	Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0021	CAIS	Substitut	1	371	Gly ⇒ Stop GGA ⇒ TGA						Somatic instability of polyglycine tract	Female	Normal	pos	Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995
0338	MAIS	Substitut	1	390	Pro ⇒ Ser CCG ⇒ TCG						Oligospermia	Male	Normal		Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	proven	CpG spot	Amino acid Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Bnax	Kd	Thermolabile					
0504	MAIS	Substitut 1	1	Nterm	390	Pro ⇒ Ser CCG ⇒ TCG						Oligospermia	Male	Normal		Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
0547	Prostate cancer	Substitut 1	1	Nterm	1530	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ CTG						Treated with flutamide also Asn756Asp - somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0022	CAIS	Substitut 1	1	Nterm	390	Pro ⇒ Arg CCG ⇒ CCG	20	24	zero			+ substs. Glu211Glu GAGtoGAA&Gln443 Arg(CAGtoCCG)	Female	Normal	pos	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0426	CAIS	Substitut 1	1	Nterm	403	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG	28	23	zero			mRNA < 20%	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0438	CAIS	Deletion 1	1	Nterm	1569	Gly ⇒ Gly GGAC ⇒ GGG			zero			1 nt. deletion causing frameshift	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0410	CAIS	Deletion 1	1	Nterm	473	Glu ⇒ Gly GAA ⇒ GGC	24	22				2nt. del causing frameshift & stop in cod 499- mRNA 50%	Female	Normal		Thiele et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 1751-1753, 1999
0427	CAIS	Deletion 1	1	Nterm	1779	Glu ⇒ Gly GAA ⇒ GGC	26	26	zero			2nt. del causing frameshift & stop in cod 499- mRNA 50%	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0024	CAIS	Substitut 1	1	Nterm	480	Tyr ⇒ Stop TAC ⇒ TAA	15	15	zero			Normal 110KD AR produced at 25% of normal level	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0546	CAIS	Deletion 1	1	Nterm	1802	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG							Female	Normal		Boehner et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0439	CAIS	Deletion 1	1	Nterm	487	Gly ⇒ 0 ⇒			low			5 nt. deletion causing frameshift	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0440	CAIS	Substitut 1	1	Nterm	1824	Gly ⇒ Ser GGC ⇒ AGC			low				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0025	CAIS	Substitut 1	1	Nterm	491	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG							Female	Normal		Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0339	MAIS	Substitut 1	1	Nterm	1833	Val ⇒ Val GTG ⇒ GTA						Oligospermia caused by silent mutation	Male	Normal		Hior et al; 80th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-38, 1998

Accession #		Pathogenicity		CpG Position		Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
		Mutation type	Exon Domain	hot spot	Amino acid	Base	Base	Gln #	Poly Gly #	B <sub>max</sub>	K <sub>d</sub>				
0026	Prostate cancer	Substitut	1	528	Asp ⇒ Gly	GAT ⇒ GGT				zero		Male	Normal	neg	Tilley et al; Chemical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0027	CAIS	Substitut	1	534	Tyr ⇒ Stop	TAC ⇒ TAG				zero		Female	Normal	neg	McPhaul et al; FASEB J 5:2910-15, 1991
0028	CAIS and mental retardation	Deletion	1-8	1964	⇒					zero		Female	Normal	neg	Trifiro et al; Mol Cell Endocrinol 75:37-47, 1991
0029	CAIS	Deletion	1-8		⇒					zero		Female	Normal	pos	Quigley et al; J Clin Endocrinol Metab 74:927, 1992
0030	CAIS	Deletion	1-8		⇒					zero		Female	Normal	pos	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996
0435	CAIS	Deletion	1-8		⇒					zero		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0031	CAIS	Deletion	2		⇒							Female	Normal		Quigley et al; J Cell Biochem Suppl 16C: Abstr L323, 1992
0441	CAIS	Duplicat	2		⇒							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0032	PAIS	Substitut	2	547	Leu ⇒ Phe	TTG ⇒ TTT				low	high	Male	Ambiguous	pos	Karl et al; 76th US Endo Soc Meeting, Abstr 1735, 1994
0357	Prostate cancer	Deletion	2	2003	Leu ⇒ Leu	TTAG ⇒ TTC						Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0033	MAIS	Substitut	2	547	Pro ⇒ Ser	CCC ⇒ TCC						Male	Near-normal male	pos	Sutherland et al; J of Urology 156: 828-831, 1996
0023	CAIS	Duplicat	2	2004	⇒							Female	Normal		Lumbroso et al; 10th Int Cong of Endocrinol, Abstr P1-182, 1996
0358	Prostate cancer	Deletion	2	2011	⇒							Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
				554	Pro ⇒ Pro	CCA ⇒ CCC									
				2023	CCA ⇒ CCC										



Pathogenicity		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments		Sex of External		Family	
Accession #	Mutation	CpG Position	Change	Thermolabile	Exon 1 tracts	Exon 1 tracts	Exon 1 tracts	Sex of External	Sex of External	Family	Family
Phenotype	Prostate cancer	Exon Domain	Base	Base	Gln #	Gly #	Gln #	rearing	rearing	history	Reference
0359	Prostate cancer	Deletion 2	Pro ⇒ Pro CCAA ⇒ CCC	554				Male	Normal	neg	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0034	CAIS	Substitut 2 DBD	Cys ⇒ Tyr TGC ⇒ TAC	559				Female	Normal	neg	Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0035	PAIS	Substitut 2 DBD	Gly ⇒ Trp GGG ⇒ TGG	568				Female	Normal		Lobaccaro et al; Clin Endocrinol, 40:297, 1994
0036	PAIS	Substitut 2 DBD	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG	568				Male	Ambiguous		Allera et al; J Clin Endocrinol & Metab 80: 2697-2699, 1995
0037	PAIS	Substitut 2 DBD	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTT	568							Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0545	PAIS	Substitut 2 DBD	Tyr ⇒ His TAT ⇒ CAT	571				Male	Ambiguous		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0558	PAIS	Substitut 2 DBD	Tyr ⇒ His TAT ⇒ CAT	571				Male	Ambiguous		Foresta et al; Am J Med Genet 107: 259-260, 2002
0332	CAIS	Substitut 2 DBD	Tyr ⇒ Cys TAT ⇒ TGT	571				Female	Normal		Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998
0038	CAIS	Substitut 2 DBD	Ala ⇒ Asp GCT ⇒ GAT	573				Female	Normal	neg	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0489	Prostate Cancer	Substitut 2 DBD	Thr ⇒ Ala ACA ⇒ GCA	575				Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0039	CAIS	Substitut 2 DBD	Cys ⇒ Arg TGT ⇒ CGT	576				Female	Normal	pos	Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0040	CAIS	Substitut 2 DBD	Cys ⇒ Phe TGT ⇒ TTT	576				Female	Normal		Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0407	CAIS	Substitut 2 DBD	Cys ⇒ Phe TGT ⇒ TTT	576				Female	Normal		Hooper et al; 81st US Endo Soc Meeting, Abstr P2-145, 1999

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon	CpG Position	Change	Amino acid	Poly Gly #	Exon 1 tracts	Androgen Binding	Thermolabile	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0554	PAIS	Substituit 2	DBD	577	Gly ⇒ Arg	CGA ⇒ AGA			normal	normal high	Alters affinity & selectivity of AR-ARE interactions				Nguyen et al; Mol Endocrinol 15:1790-1802, 2001
0509	PAIS	Substituit 2	DBD	2091	GGG ⇒ AGG				normal		partial transactivation in COS cells	Male	Ambiguous		Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0041	CAIS	Substituit 2	DBD	578	Ser ⇒ Thr	AGC ⇒ ACC						Female	Normal		Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol:46 519, 1993
0042	CAIS	Substituit 2	DBD	2095	Cys ⇒ Phe	TGC ⇒ TAC			normal	normal	Reduced transcription & DNA binding	Female	Normal	pos	Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996
0043	CAIS	Deletion 2	DBD	2098	Cys ⇒ Cys	TGC ⇒ TTC			zero		Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 619	Female	Normal		Imai et al; Annals of Clin Biochem, 32: 482-486, 1995
0487	Prostate Cancer	Substituit 2	DBD	2099	Lys ⇒ Arg	TGAC ⇒ TGA			normal	normal	Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0044	CAIS	Substituit 2	DBD	580	Val ⇒ Phe	GTC ⇒ TTC						Female	Normal		Lumbroso et al; Fertil Steril, 60:814, 1993
0045	CAIS	Deletion 2	DBD	2101	Phe ⇒ 0		22		low	normal	3 nt. del - Phe 582 del 2nt. from 581, int. 582, 581 still Val	Female	Normal	neg	Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0442	CAIS	Deletion 2	DBD	2103	Phe ⇒ 0				normal	normal	3 nt. del - of Phe	Female	Normal		Almed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0047	PAIS	Substituit 2	DBD	582	Phe ⇒ Ser	TTC ⇒ TCC			zero		Reduced transcription & DNA binding	Female	Ambiguous		Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0046	PAIS	Substituit 2	DBD	2106-8	Phe ⇒ Tyr	TTC ⇒ TAC			normal	normal		Female	Ambiguous	pos	Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996
0048	CAIS	Substituit 2	DBD	2107	Arg ⇒ Lys	AGA ⇒ AAA					Similar 2-8 deletion in 2 different families	Female	Normal		Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol:46 519, 1993
0049	CAIS	Deletion 2-8	DBD	585	⇒	⇒			zero			Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon	Domain	Pathogenicity proven	CpG Position	Change	Exon 1 tracts				Androgen Binding			Comments	Sex of External rearing	Genitalia	Family history	Reference
								hot	Amino acid	Base	⇒	⇒	⇒	⇒					
						spot						Bmax	Kd	k					
0050	CAIS	Deletion	3	DBD	*		⇒					high	normal		Produces internally deleted protein	Female	Normal	pos	Quigley et al; Mol Endocrinol 6:1103, 1992
0051	CAIS	Deletion	3	DBD			⇒									Female	Normal	pos	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996
0443	CAIS	Deletion	3	DBD			⇒					zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0444	CAIS	Deletion	3	DBD			⇒									Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0488	Prostate Cancer	Substitut	3	DBD		586	Ala ⇒ Val								Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0490	Prostate Cancer	Substitut	3	DBD		587	Ala ⇒ Ser								Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0052	CAIS	Substitut	3	DBD	*	590	Lys ⇒ Stop					zero				Female	Normal		Marcelli et al; Mol Endocrinol 4: 1105, 1990
0053	PAIS	Substitut	3	DBD	*	596	Ala ⇒ Thr					normal	normal		Found in 2 unrelated fam. Abolishes dimerization	Male	Ambiguous	pos	Gast et al; Mol & Cell Endocrinol 111: 93-98, 1995
0434	PAIS	Substitut	3	DBD	*	596	Ala ⇒ Thr					normal	normal		Somatic mosaicism	Male	Ambiguous		Holterhus et al; Pediatric Res 46: 684-690, 1999
0510	PAIS	Substitut	3	DBD	*	596	Ala ⇒ Thr					normal			partial transactivation in COS cells	Male	Ambiguous		Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0054	PAIS	Substitut	3	DBD	*	597	Ser ⇒ Gly					normal	normal		High disoc. rate. Also has Arg617Pro (CGG to CCG) mut.	Female	Ambiguous		Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0390	PAIS	Substitut	3	DBD		597	Ser ⇒ Thr								Severe hypospadias and cryptorchidism	Male	Ambiguous		Nordenskjold et al Urological Res. 27: 49-55, 1999
0055	CAIS	Substitut	3	DBD		601	Cys ⇒ Phe									Female	Normal	pos	Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-70 1994

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Gln #	Poly Gly #	Poly	Bmax	Kd					
0056	PAIS	Substitut 3	DBD	604	Asp ⇒ Tyr GAT ⇒ TAT							Male	Ambiguous		Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0057	CAIS	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA				zero			Female	Normal		Brown et al; Eur J Pediatr (Suppl 2) 152: S62, 1993
0511	CAIS	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA				zero			Female	Normal		Giwerman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0058	PAIS and breast cancer	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA							Male	Ambiguous	pos	Wooster et al; Nat Genet 2:132, 1992
0059	PAIS	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA				normal normal			Male	Ambiguous	pos	Weidmann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0060	PAIS	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA							Female	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
0347	PAIS	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA						Patient successfully treated with testosterone enanthate	Male	Ambiguous		Weidmann et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 1173-1176, 1998
0393	PAIS	Substitut 3	DBD	607	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA						Germ cell tumour - in undescended testis	Female	Normal		Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999
0412	CAIS	Deletion 3	DBD	608	⇒ ⇒						Mullerian ducts pres. Snt. del frameshift & stop in codon 619	Female	Normal		Chen et al; Fertility & Sterility 72: 170-173, 1999
0061	PAIS	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys AGG ⇒ AAG				normal normal			Male	Ambiguous		Saunders et al; Clin Endocrinol 37:214, 1992
0062	PAIS and breast cancer	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys AGG ⇒ AAG				normal normal			Male	Ambiguous		Lobaccaro et al; Hum Mol Genet 2:1799, 1993
0322	PAIS	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys AGG ⇒ AAG				normal normal		Defective nuclear localization	Male	Ambiguous		Tincello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997
0352	PAIS	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys AGG ⇒ AAG							Male	Ambiguous	pos	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998

Accession #	Phenotype	Pathogenicity		Mutation type	Exon	QpG proven	Position		Change	Amino acid	Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
		Domain	spot	Base	Base	Base	Gln #	Poly	Gly #	Kd	Bmax	Thermolabile							
0481	PAIS	Substitut 3	DBD		608				Arg ⇒ Lys AGG ⇒ AAG				normal high						Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0063	PAIS	Substitut 3	DBD	*	2185				Asn ⇒ Thr AAT ⇒ ACT				normal low	*		Male	Ambiguous		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0496	CAIS	Substitut 3	DBD		611				Cys ⇒ Tyr TGT ⇒ TAT							Female	Normal		Möckel et al; Geburtsh. und Frauen. 60: 232-234, 2000
0064	CAIS	Deletion 3	DBD	*	615				Arg ⇒ 0 TCA TCG ⇒ TGT		27	23	normal normal		3 nt. del -Arg615 del, 1nt. from 614, 2nt. 615. 614 still Cys	Female	Normal	pos	Beitel et al; Hum Mol Genet. 3:21, 1994
0512	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ Gly CGT ⇒ GGT						no transactivation in COS cells	Female	Normal		Giwercman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0065	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT		25	23	low high			Female	Normal	pos	Beitel et al; Hum Mol Genet. 3:21, 1994
0066	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				normal normal			Female	Normal	pos	Mowszowicz et al; Mol Endocrinol 7:861-869, 1993
0067	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Female	Normal		Brown et al; Eur J Pediatr 152 (Suppl 2): S62, 1993
0068	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Female	Normal		Ris-Stalpers et al; Pediatr Res 36: 227, 1994
0348	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Female	Normal		Cabral et al; Brazilian J Mol & Biol Res. 31: 775-778, 1998
0353	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Female	Normal		Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0354	CAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Female	Normal		Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0069	PAIS	Substitut 3	DBD	*	615				Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						hot spot	Amino acid	Base	Arg ⇒ Pro	Pro ⇒ Arg	Pro ⇒ Cys					
0070	PAIS	Substituit 3	DBD	615	Arg ⇒ Pro				CGT ⇒ CCT				Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0445	CAIS	Substituit 3	DBD	2206	Arg ⇒ Pro				CGT ⇒ CCT			normal high	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0071	PAIS	Substituit 3	DBD	616	Leu ⇒ Arg	*			CCT ⇒ CGT			normal normal	Female	Ambiguous	pos	De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994
0072	CAIS	Substituit 3	DBD	2209	Leu ⇒ Pro				CCT ⇒ CCT				Female	Normal		Mebariki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993
0073	CAIS	Substituit 3	DBD	616	Leu ⇒ Pro	*			CCT ⇒ CCT			normal normal	Female	Normal		Lobaccaro et al; Mol Cell Endocrinol, 5: 137-147, 1996
0074	PAIS	Substituit 3	DBD	2212	Arg ⇒ Pro	*			CGG ⇒ CCG			normal normal	Female	Ambiguous	pos	Marcelli et al; J Clin Invest. 87: 1123, 1991
0075	PAIS	Substituit 3	DBD	617	Arg ⇒ Pro	*			CGG ⇒ CCG			normal normal high	Female	Normal		Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0431	Prostate cancer	Substituit 3	DBD	619	Cys ⇒ Tyr	*			TGT ⇒ TAT			low high	Male	Normal		Nazereth et al; Mol Endocrinol 13: 2065-2075, 1999
0491	Prostate cancer	Substituit 3	DBD	2218	Cys ⇒ Tyr				TGT ⇒ TAT				Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0076	CAIS	Deletion	3-8		⇒								Female	Normal		Brown et al; Eur J Pediatr (Suppl 2) 152: S62, 1993
0077	MAIS	Deletion	4		⇒								Male	Normal	neg	Aiken et al; Am J Obs & Gyn. 165:1891-1894, 1991
0078	CAIS	Deletion	4		⇒	*							Female	Normal	pos	Lobaccaro et al; Mol & Cellular Endocrinology 111: 21-8, 1995
0306	Prostate cancer	Substituit 4		629	Arg ⇒ Gln				CGG ⇒ CAG				Male	Normal		Wang et al; Japanese J of Urology 88: 550-556 1997
				2248	CGG ⇒ CAG											

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation	Proven	CpG Position	Change	Amino acid	Thermolabile	Bmax	Kd					
Phenotype	type	Domain	spot	Base	hot	Gln #	Poly	Gly #					
00079	Prostate cancer	Substitut 4	630	Lys ⇒ Thr						Also Lys717Glu mut, (AAGtoGAG)+silent mut in 701. Som mut	Male	Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2:277-285, 1996
0400	CAIS	Substitut 4	2251	AAG ⇒ ACG					zero		Female	Normal	Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0429	CAIS	Substitut 4	640	Gln ⇒ Stop					zero		Female	Normal	Uehara et al; Am J Med Genet. 86: 107-111, 1999
0080	PAIS	Substitut 4	2280	CAG ⇒ TAG						Muts on both X's	Male	Ambiguous	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0334	Normal	Substitut 4	645	Ala ⇒ Asp							Male	Normal	Nordenskjold et al; Human Mutation. 11: 339, 1998
0081	Prostate cancer	Substitut 4	2296	GCT ⇒ GAT							Male	Normal	Taplin et al; New England J Med 332:1393-1398, 1995
0555	PAIS	Substitut 4	647	Ser ⇒ Asn		20				+ Gly724Asp, Leu880Gln & Ala896Thr,mut Somatic mutations	Male	Ambiguous	Lundberg et al; J Clin Endocrinol & Metab 87: 2023-2028, 2002
0517	CAIS	Substitut 4	2302	AGC ⇒ AAC						Also in family with CAH with no androgen insensitivity	Female	Normal	Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0082	PAIS	Substitut 4	653	Glu ⇒ Lys					low		Male	Normal	Pinsky et al; Clin Inv Med 15: 456, 1992
0083	Prostate cancer	Substitut 4	2319	GAG ⇒ AAG					22	norm	Male	Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0084	PAIS	Substitut 4	657	Gln ⇒ Stop							Male	Ambiguous	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0085	Prostate cancer	Substitut 4	2231	CAG ⇒ TAG							Male	Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0086	CAIS	Substitut 4	664	Ile ⇒ Asn					zero		Male	Normal	Belsham et al; Human Mutation 5: 28-33, 1995
			2353	ATT ⇒ AAT							Male	Normal	
			670	Gln ⇒ Arg							Male	Ambiguous	
			2371	CAG ⇒ CCG							Male	Normal	
			671	Pro ⇒ His							Male	Ambiguous	
			2374	CCC ⇒ CAC							Male	Normal	
			672	Ile ⇒ Thr							Male	Normal	
			2377	ATC ⇒ ACC							Male	Normal	
			677	Leu ⇒ Pro							Female	Normal	
			2392	CTG ⇒ CCG							Female	Normal	

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon	CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	hot spot			Amino acid Base	Gln #	Poly	Gly #	Bmax	Kd					
0087	CAIS	Substitut 4	LBD		681		Glu ⇒ Lys GAG ⇒ AAG							Female	Normal		Hior et al; J Clin Endocrinol Metab 77: 262-266, 1993
0394	CAIS	Substitut 4	LBD		2403		Glu ⇒ Lys GAG ⇒ AAG						Germ cell tumour in undescended testis	Female	Normal		Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999
0534	PAIS	Substitut 4	LBD		682		Pro ⇒ Thr CCA ⇒ ACA				low			Female	Ambiguous		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0089	Prostate cancer	Substitut 4	LBD		2406								Somatic mutation - transactivation normal	Male	Normal		Koivisto et al; Cancer Research 57: 314-319, 1997
0090	CAIS	Substitut 4	LBD		683		Gly ⇒ Ala GGT ⇒ GCT				zero			Female	Normal		Mebaraki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993
0091	PAIS	Substitut 4	LBD		2412		Val ⇒ Ile GTA ⇒ ATA							Male	Ambiguous		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0092	PAIS	Substitut 4	LBD		686		Cys ⇒ Arg TGT ⇒ CGT							Male	Ambiguous		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0093	CAIS	Substitut 4	LBD		2418		Ala ⇒ Val GCT ⇒ GTT						de novo mutation	Female	Normal	neg	Hior et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0446	CAIS	Substitut 4	LBD		688		Gly ⇒ Glu GGA ⇒				zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0094	PAIS	Deletion 4	LBD		2424		Gly ⇒ Stop GGA ⇒ TGA							Female	Normal		Schwartz et al; Horm Res 41:117 Abstr 244, 1994
0095	CAIS	Deletion 4	LBD		690		Asp ⇒ 0 ACG ⇒ 0				normal high		* Three nucleotide deletion	Female	Normal		Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0096	CAIS	Deletion 4	LBD		2428-30		Asn ⇒ 0 AAC ⇒ 0				low			Female	Normal	neg	Ris-Sialpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991
0097	CAIS	Substitut 4	LBD		692		Asp ⇒ His GAC ⇒ CAC				normal normal high		mutation found in two unrelated families	Female	Normal	pos	Ris-Sialpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991



Pathogenicity		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation	CpG Position	Change	Poly	Thermolabile					
Phenotype	type	hot spot	Amino acid	Gln #	Poly	Kd				
0098 PAIS	Substitut 4	LBD	* 695	Asp ⇒ Asn						
			2445	GAC ⇒ AAC						
0335 CAIS	Substitut 4	LBD	695	Asp ⇒ Val	21					
			2446	GAC ⇒ GTC						
0447 CAIS	Substitut 4	LBD	700	Leu ⇒ Met						
			2460	TTG ⇒ ATG						
0448 CAIS	Substitut 4	LBD	701	Leu ⇒ Phe						
			2463	CTC ⇒ TTC						
0518 PAIS	Substitut 4	LBD	701	Leu ⇒ Ile						
			2463	CTC ⇒ ATC						
0099 Prostate cancer	Substitut 4	LBD	701	Leu ⇒ His						
			2464	CTC ⇒ CAC						
0326 Prostate cancer	Substitut 4	LBD	701	Leu ⇒ His						
			2464	CTC ⇒ CAC						
0408 MDA, PCa-Za	Substitut 4	LBD	701	Leu ⇒ His						
			2464	CTC ⇒ CAC						
0100 CAIS	Substitut 4	LBD	702	Ser ⇒ Ala						
			2466	TCT ⇒ GCT						
0101 PAIS	Substitut 4	LBD	* 703	Ser ⇒ Gly						
			2469	AGC ⇒ GGC						
0449 CAIS	Substitut 4	LBD	* 703	Ser ⇒ Gly						
			2469	AGC ⇒ GGC						
0559 CAIS	Substitut 4	LBD	705	Asn ⇒ Tyr						
			2475	AAT ⇒ TAT						
0102 CAIS	Substitut 4	LBD	705	Asn ⇒ Ser						
			2476	AAT ⇒ AGT						

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon	CpG Position	Change	Amino acid	Base	Pathogenicity			Exon 1 tracts	Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
								proven	Domain	hot spot	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile				
0103	CAIS	Substitut	4	705	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT			LBD				zero			Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992
0104	CAIS	Substitut	4	2476	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT			LBD							Female	Normal		Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995
0482	PAIS	Substitut	4	705	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT			LBD					normal high					Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0105	CAIS	Substitut	4	2476	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT			LBD							Female	Normal		Lumbroso et al; J Clin Endo & Metab 81: 1984-1988, 1996
0106	PAIS	Substitut	4	707	Leu ⇒ Arg	CTG ⇒ CGG			LBD	*						Male	Ambiguous		Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0314	PAIS	Substitut	4	2482	Gly ⇒ Ala	GGA ⇒ GCA			LBD							Male	Ambiguous		Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997
0107	CAIS	Substitut	4	708	Gly ⇒ Val	GGA ⇒ GTA			LBD				zero			Male	Ambiguous	pos	Auchus et al; 77th US Endo Soc Meeting, Abstr P1-508 1995
0450	CAIS	Substitut	4	2485	Arg ⇒ Thr	AGA ⇒ ACA			LBD				zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0525	PAIS	Substitut	4	710	Gln ⇒ Glu	CAG ⇒ GAG			LBD				v low			Female	Ambiguous	pos	Lumbroso et al; 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-29, 2001
0535	PAIS	Substitut	4	2491	Gln ⇒ Glu	CAG ⇒ GAG			LBD	*			normal			Female	Ambiguous	pos	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0108	PAIS	Substitut	4	711	Leu ⇒ Phe	CTT ⇒ GTT			LBD				normal high			Male	Ambiguous	pos	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0505	PAIS	Substitut	4	2493	Leu ⇒ Phe	CTT ⇒ GTT			LBD	*			normal high			Male	Ambiguous	pos	Hjort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000
0506	PAIS	Substitut	4	712	Leu ⇒ Phe	CTT ⇒ GTT			LBD	*			normal high			Male	Ambiguous	pos	Hjort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon	Pathogenicity proven	QpG. Position	Change	Exon 1 tracts				Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Domain	spot	Base	Amino acid	Change	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile		
0507	PAIS	Substitut 4	LBD	*	712	Leu ⇒ Phe								normal high			pos	Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000
					2496	CTT ⇒ GTT												
0109	Prostate cancer	Substitut 4	LBD	*	715	Val ⇒ Met								normal				Culig et al; Mol Endocrinol 7:1541-1550 1993
					2507	GTG ⇒ ATG												
0110	Prostate cancer	Substitut 4	LBD	*	715	Val ⇒ Met								normal				Bubley et al 87th Am Assoc Cancer Res Meet Abstr. 1680, 1996
					2507	GTG ⇒ ATG												
0111	CAIS	Substitut 4	LBD		718	Trp ⇒ Stop								zero			pos	Sai et al; Am J Hum Genet 46:1095, 1990
					2516	TGG ⇒ TGA												
0112	Prostate cancer	Substitut 4	LBD		720	Lys ⇒ Glu												Kleinerman et al; J of Urology 155: 624A, 1996
					2520	AAG ⇒ GAG												
0113	Prostate cancer	Substitut 4	LBD		721	Ala ⇒ Thr												Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
					2523	GCC ⇒ ACC												
0114	CAIS	Substitut 4	LBD		722	Leu ⇒ Phe												Hior et al; Am J Med Genet 63: 218-222, 1996
					2526	TTG ⇒												
0451	CAIS	Substitut 4	LBD		723	Pro ⇒ Ser								normal high				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
					2529	CCT ⇒ TCT												
0452	CAIS	Substitut 4	LBD		724	Gly ⇒ Ser								zero				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
					2532	GGC ⇒ AGC												
0453	CAIS	Substitut 4	LBD		724	Gly ⇒ Asp								zero				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
					2533	GGC ⇒ GAC												
0115	CAIS	Deletion 4-8	LBD			⇒								zero				Brown et al; Proc Natl Acad Sci 85:8151, 1988
						⇒												
0116	CAIS	Deletion 5	LBD			⇒								zero			pos	Maclean et al; J Clin Invest, 91:1123, 1993
						⇒												
0117	CAIS	Substitut 5	LBD			Tyr ⇒ Arg								zero				Marcelli et al; 74th US Endo Soc Meetings: Abstr. 224, 1992
						⇒												

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position hot spot Base	Amino acid Base	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Poly Gln #	Poly Gly #	Poly	Bmax	Kd	k					
0118	PAIS	Substitut 5	LBD	725	Phe ⇒ Leu	TTC ⇒ CTC				normal	normal						Quigley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995
0391	PAIS	Substitut 5	LBD	2535	Phe ⇒ Leu	TTC ⇒ CTC							Hypospadia and cryptorchidism	Male	Ambiguous	pos	Nordenskjold et al Urological Res, 27: 49-55, 1999
0119	Prostate cancer	Substitut 5	LBD	726	Arg ⇒ Leu	CGC ⇒ CTC				normal	normal		Germ line mutation present in offspring	Male	Normal	pos	Elo et al; J Clin Endocrinol Metab, 80: 3494-3500, 1995
0508	Prostate cancer	Substitut 5	LBD	726	Arg ⇒ Leu	CGC ⇒ CTC							Estimated that 2% of Finnish CAP patients have this mutation	Male	Normal	pos	Mononen et al; Cancer Res 60: 6479-6481, 2000
0120	MAIS	Substitut 5	LBD	727	Asn ⇒ Lys	AAC ⇒ AAG							Oligospermia	Male	Normal		Yong et al; Lancet, 344: 826-827, 1994
0121	PAIS	Substitut 5	LBD	728	Leu ⇒ Ser	TTA ⇒ TCA				low		*					McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0122	Prostate Cancer	Substitut 5	LBD	730	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG							Somatic mutation	Male	Normal		Newmark et al; Proc Natl AcadSci 89:6319, 1992
0123	Prostate Cancer	Substitut 5	LBD	730	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG							Somatic mutation	Male	Normal		Petersiel et al; Int J Cancer 63: 544-550, 1995
0310	CAIS	Substitut 5	LBD	732	Asp ⇒ Asn	GAC ⇒ AAC			19					Female	Normal		Ko et al; J Reprod Med 42: 424-427, 1997
0125	CAIS	Substitut 5	LBD	732	Asp ⇒ Tyr	GAC ⇒ TAC				high				Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0126	CAIS	Substitut 5	LBD	732	Asp ⇒ Tyr	GAC ⇒ TAC				zero				Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0127	CAIS	Substitut 5	LBD	732	Asp ⇒ Tyr	GAC ⇒ TAC								Female	Normal		Ghirri and Brown; Pediatr Res 33: Abstr 95, 1993
0124	CAIS	Substitut 5	LBD	732	Asp ⇒ Asn	GAC ⇒ AAC				high				Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992

Accession #	Phenotype	Mutation type	Substituted Exon Domain	CpG proven hot spot	Position	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of External rearing	Genitalia	Family history	Reference
							Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Pro #	Bmax	Kd					
0128	PAIS	Substituted	5 LBD		733	Gln ⇒ His CAG ⇒ CAT						This patient was a mosaic for wt. & mut. alleles- de novo mut.	Female	Ambiguous	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0129	PAIS	Substituted	5 LBD		2561	Ile ⇒ Thr ATT ⇒ ACT					low					Quigley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995
0530	CAIS	Substituted	5 LBD	*	737	Tyr ⇒ Asp TAC ⇒ GAC					zero	no transactivation in COS-1 cells	Female	Normal		Suzuki et al; Int J Andrology 24: 183-188, 2001
0130	CAIS	Substituted	5 LBD	*	2571	Trp ⇒ Arg TGG ⇒ CGG					low		Female	Normal	neg	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0360	Prostate cancer	Substituted	5 LBD		741	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0552	Prostate cancer	Substituted	5 LBD		2584	Trp ⇒ Cys TGG ⇒ TGG						Treated with bicalutamide - somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738
0131	PAIS	Substituted	5 LBD		742	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG										Ris-Stalpers et al; Pediatric Res. 36: 227-234, 1994
0341	PAIS	Substituted	5 LBD		2586	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG									pos	Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0132	PAIS	Substituted	5 LBD	*	742	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA					normal high		Female	Ambiguous		Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0519	CAIS	Substituted	5 LBD		2588	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ CCG							Female	Normal		Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0133	PAIS	Substituted	5 LBD	*	743	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG					low	Transcription only at high conc of androgen	Female	Ambiguous		Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998
0134	PAIS	Substituted	5 LBD		2590	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG					normal normal					Nakao et al; J Clin Endocrinol Metab 77:103-107, 1993
0414	CAIS	Substituted	5 LBD		743	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG					zero	de novo mutation	Female	Normal		Lobaccaro et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 44: 211-216, 1993

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	CpG Position Amino acid Base	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Protein	Gln #	Poly	Thermolabile	K <sub>d</sub>					
0536	CAIS	Substituit	5	743	Gly ⇒ Glu	CGG ⇒ GAG			normal			Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-56, 2001
0361	Prostate cancer	Deletion	5	2590	Gly ⇒ Gly	GGG ⇒ GGC					Frameshift-somatic mut.- separate tumor in same indiv. as 0362	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0135	CAIS	Substituit	5	744	Leu ⇒ Phe	CTC ⇒ TTC									Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0362	Prostate cancer	Substituit	5	2592	Leu ⇒ Phe	CTC ⇒ TTC					Somatic mutation - separate tumor in same indiv. as 0361	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0136	PAIS	Substituit	5	744	Met ⇒ Thr	ATG ⇒ ACG			zero						Ris-Stalpers et al; Pediatric Res 36: 227-234, 1994
0137	PAIS	Substituit	5	2597	Val ⇒ Met	GTC ⇒ ATG									Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0138	PAIS	Substituit	5	2598	Val ⇒ Met	GTC ⇒ ATG						Male	Ambiguous		Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0492	Prostate cancer	Substituit	5	748	Ala ⇒ Thr	GCC ⇒ ACC			low	high	Also Ser865Pro; Gln867Stop and Gln919Arg; Som mut	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0139	PAIS	Substituit	5	2604	Ala ⇒ Asp	GCC ⇒ GAC					Abnormal dissociation				Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0363	Prostate cancer	Substituit	5	748	Ala ⇒ Val	GCC ⇒ GTC					Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0140	CAIS	Substituit	5	2605	Met ⇒ Val	ATG ⇒ GTG						Female	Normal	pos	DeBellis et al; Mol Endocrinol 6: 1909-20, 1992
0141	CAIS	Substituit	5	2607	Met ⇒ Val	ATG ⇒ GTG						Female	Normal	pos	Jakubiczka et al; Hum Genet 90: 311-2, 1992
0483	PAIS	Substituit	5	749	Met ⇒ Val	ATG ⇒ GTG			normal high						Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of External rearing	Genitalia	Family history	Reference
			Domain	Exon	spot	hot Amino acid Base	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd				
0364	Prostate cancer	Substituted	5	LBD		749	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA					Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0365	Prostate cancer	Substituted	5	LBD		750	Gly ⇒ Ser GGC ⇒ AGC					Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0142	CAIS	Substituted	5	LBD	*	750	Gly ⇒ Asp GGC ⇒ GAC			v low		Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec Biol 61: 19-26, 1997
0143	CAIS	Substituted	5	LBD		750	Gly ⇒ Asp GGC ⇒ GAC					Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting Abstr 1506, 1992
0144	CAIS	Substituted	5	LBD		751	Trp ⇒ Arg TGG ⇒ AGG					Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0366	Prostate cancer	Substituted	5	LBD		751	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG					Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0367	Prostate cancer	Substituted	5	LBD		751	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG					Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0368	Prostate cancer	Substituted	5	LBD		751	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TGA					Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0401	CAIS	Substituted	5	LBD		751	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TGA			zero		Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0145	CAIS	Substituted	5	LBD	*	752	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			zero		Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0146	CAIS	Substituted	5	LBD	*	752	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA					Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0342	CAIS	Substituted	5	LBD	*	752	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA					Female	Normal		Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0402	CAIS	Substituted	5	LBD	*	752	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			zero		Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	CpG proven spot Base	Position Amino acid Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Gln #	Poly #	Cys #	Bmax	Kd	k					
0147	CAIS	Substituit	5 LBD	* 752	2617	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA				zero			Mutation found in two unrel. families. Equivalent to tfm rat	Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0148	CAIS	Substituit	5 LBD	* 752	2617	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA				zero			Equivalent to tfm rat	Female	Normal		Evans; J Endocrinol 135 Suppl, Abstr P26, 1992
0333	CAIS	Substituit	5 LBD	* 752	2617	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA								Female	Normal	pos	Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998
0349	CAIS	Substituit	5 LBD	* 752	2617	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA								Female	Normal		Cabral et al; Brazilian J Med & Biol Res. 31: 775-758, 1998
0497	CAIS	Substituit	5 LBD	* 752	2617	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA							Bilateral testicular tumors	Female	Normal		Sakai et al; International J of Urology 7: 390-392, 2000
0149	CAIS	Substituit	5 LBD	754	2622	Phe ⇒ Val TTC ⇒ GTC				zero				Female	Normal		Lobaccaro et al; Hum Mol Genet 2:1041-1043, 1993
0150	CAIS	Substituit	5 LBD	754	2622	Phe ⇒ Val TTC ⇒ GTC								Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0369	Prostate cancer	Substituit	5 LBD	754	2622	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ CTC							Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0151	PAIS	Substituit	5 LBD	754	2624	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTA								Male	Ambiguous		Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0152	PAIS	Substituit	5 LBD	* 754	2624	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTA				normal high		*		Male	Ambiguous		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0370	Prostate cancer	Substituit	5 LBD	755	2625	Thr ⇒ Ala ACC ⇒ GCC							Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0153	PAIS	Substituit	5 LBD	756	2629	Asn ⇒ Ser AAT ⇒ AGT								Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0532	MAIS	Substituit	5 LBD	* 756	2629	Asn ⇒ Ser AAT ⇒ AGT				high			Severe oligospermia-transactivation 38% of wt.	Male	Normal		Giwerman et al; Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001



Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	Exon	Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k					
0300	Prostate cancer	Substituit 5	*	LBD	757	Val ⇒ Ala GTC ⇒ GCC							Binds R1881 norm- transcriptionally inactive- Som mut	Male	Normal		James et al; 79th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-484, 1997
0493	Prostate cancer	Substituit 5		LBD	2632	Val ⇒ Ala GTC ⇒ GCC							Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0346	PAIS	Substituit 5	*	LBD	758	Asn ⇒ Thr AAC ⇒ ACC				normal	high		50% reduction in transactivation in COS-7				Yong et al; Mol & Cell Endocrinol. 137: 41-50, 1998
0371	Prostate cancer	Substituit 5		LBD	2635	Ser ⇒ Pro TCC ⇒ CCC							Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0154	CAIS	Substituit 5		LBD	759	Ser ⇒ Phe TCC ⇒ TTC				zero				Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol. 6:1909-20, 1992
0155	CAIS	Substituit 5		LBD	2638	Leu ⇒ Phe CTC ⇒ TTC				zero				Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0156	CAIS	Substituit 5	*	LBD	762	Leu ⇒ Phe CTC ⇒ TTC				zero				Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec, Biol 61: 19-26, 1997
0157	CAIS	Substituit 5		LBD	2646	Tyr ⇒ His TAC ⇒ CAC								Female	Normal		Quigley et al; Endocrin. Reviews, 16:271, 1995
0158	PAIS	Substituit 5	*	LBD	763	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC		12		normal high			* PolyGln tract short (only 12 repeats)	Male	Ambiguous	ipos	McPhaul et al; J Clin Inv 87:1413,1991;Batch&al Arc Dis Ch 68:453
0159	PAIS	Substituit 5		LBD	2650	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC				low				Male	Ambiguous		Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995
0405	PAIS	Substituit 5		LBD	763	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC								Male	Ambiguous		Batch et al; Arch Disease Child 68: 453, 1993
0484	PAIS	Substituit 5		LBD	2650	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC				normal high							Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0485	PAIS	Substituit 5		LBD	763	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC				normal high							Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Exon Domain	CpG Position hot spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Poly Gln #	Poly Gly #	Poly	Bmax	Kd	Thermolabile					
0372	Prostate Cancer	Substituted	5 LBD	763	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC				low	high	Somatic mutation	Male	Normal			Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0160	CAIS	Substituted	5 LBD	764	Phe ⇒ Leu TTC ⇒				zero			Female	Normal	neg		Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0161	CAIS	Substituted	5 LBD	764	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ CTC				zero			Female	Normal			Ris-Stalpers et al; Pediatric Res. 36: 227-234, 1994
0162	CAIS	Substituted	5 LBD	764	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTG				low	normal		Female	Normal			Pinsky et al; Clin Inv Med. 15:456, 1992
0163	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC				zero			Female	Normal			Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0164	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC				zero			Female	Normal			Merkabi et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993
0165	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC							Female	Normal			Sweet et al; Fertil Sterility 58: 703, 1992
0166	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC							Female	Normal			Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0311	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC			27				Female	Normal			Ko et al; J Reprod. Med 42: 424-427, 1997
0382	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC							Female	Normal			Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0454	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC							Female	Normal			Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0455	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC							Female	Normal			Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0456	CAIS	Substituted	5 LBD	765	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC							Female	Normal			Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	CpG Position hot spot	Pathogenicity proven	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts Poly Gly #	Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of External rearing Genitalia	Family history	Reference
								Bmax	Kd				
0520	PAIS	Substitut 5	LBD	765		Ala ⇒ Ser GCC ⇒ TCC							Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0167	CAIS	Substitut 5	LBD	765		Ala ⇒ Val GCC ⇒ GTC	20	zero			Female		Pinsky et al, Clin Inv Med, 15:456, 1992
0168	CAIS	Substitut 5	LBD	766	*	Pro ⇒ Ser CCT ⇒ TCT		low	high		Female	pos	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0457	CAIS	Substitut 5	LBD	766		Pro ⇒ Ser CCT ⇒ TCT					Female		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0543	CAIS	Substitut 5	LBD	766		Pro ⇒ Ala CCT ⇒ ATG			normal high		Female		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0169	CAIS	Deletion 5	LBD	766		Pro ⇒ Pro CCAT ⇒ CCG				Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807	Female	pos	Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-1170, 1994
0388	CAIS	Deletion 5	LBD	766		Pro ⇒ Pro CCAT ⇒ CCG				Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807	Female		Chung et al; Molecules & Cells 8: 741-745, 1998
0458	CAIS	Deletion 5	LBD	766		Pro ⇒ Pro CCAT ⇒ CCG				Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807	Female		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0459	CAIS	Deletion 5	LBD	766		Pro ⇒ Pro CCAT ⇒ CCG				Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 807	Female		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0561	CAIS	Deletion 5	LBD	766		Pro ⇒ Pro CCAT ⇒ CCG				Single nt. del framshift & stop in Codon 807 in 2 unrelated individs	Female		Guillen et al; An Esp Pediatr 56: 341-352, 2002
0170	CAIS	Substitut 5	LBD	767		Asp ⇒ Glu GAT ⇒ GAG		v low			Female		Lobaccaro et al; Pediatr Res, 33: Abstr 115, 1993
0343	CAIS	Substitut 5	LBD	767		Asp ⇒ Glu GAT ⇒ GAG					Female		Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0544	PAIS	Substitut 5	LBD	768		Leu ⇒ Met CTG ⇒ ATG			normal high		Female		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position	Change Amino acid	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Domain	spot Base	Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Poly	Bmax	Kd	Comments				
0460 CAIS		Substitut. 5	LBD		768	Leu ⇒ Pro CTG ⇒ CCG							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0171 PAIS		Substitut. 5	LBD		771	Asn ⇒ His AAT ⇒ CAT							Female	Ambiguous		Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0526 PAIS		Substitut. 5	LBD	*	771	Asn ⇒ His AAT ⇒ CAT					high	Size & level of expression of AR normal	Female	Ambiguous		Zhu et al, 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-34, 2001
0172 CAIS		Substitut. 5	LBD		772	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG				zero			Female	Normal		Imasaki et al; Endocrine Journal 42: 643-648 1995
0173 PAIS		Substitut. 5	LBD		772	Glu ⇒ Gly GAG ⇒ GGG				low	high		Female			Tincello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997
0174 PAIS		Substitut. 5	LBD	*	772	Glu ⇒ Ala GAG ⇒ GCG	25			normal	normal high		Male	Ambiguous		Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999
0336 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC	26			normal	normal		Female	Normal		Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992
0176 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC	27			zero			Female	Normal	pos	Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992
0177 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				zero			Female	Normal		Mebarki et al; 72nd US Endo Soc Meeting, Abstr 791, 1990
0178 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC							Female	Normal		Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0179 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				v low	high		Female	Normal	neg	Marcelli et al; J Clin Endocrinol & Metab 73: 318, 1991
0180 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC							Female	Normal		Jakubczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0331 CAIS		Substitut. 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC							Female	Normal		Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon	Pathogenicity		CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
				proven	hot spot			Amino acid	Base						
			Domain					Gln #	Poly Gly #	$B_{max}$	$K_d$				
0175	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			v low		Female	Normal		Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990
0355	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC					Female	Normal	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0181	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal high	high	Female	Normal	pos	Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992
0182	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			low	normal	Female	Normal		Batch et al; Hum Mol Genet, 1:497, 1992
0183	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			v low	high	Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0184	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC					Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet, 63: 218-222, 1996
0461	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			zero		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0462	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC					Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0185	PAIS	Substituit 6	LBD	*	*	774	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC								Quicley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995
0186	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG					Female	Normal		Hjort et al; Hum Mol Genet, 3: 1163-1166 1994
0187	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG					Female	Normal		Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995
0188	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG					Female	Normal		Sinnecker et al; Eur J. Pediatr. 156: 7-14, 1997
0463	CAIS	Substituit 6	LBD	*	*	779	Arg ⇒ Trp CGG ⇒ TGG					Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position hot spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Poly	B <sub>max</sub>	K <sub>d</sub>	k					
0189 PAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA				normal high	high	*		Female	Ambiguous		Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0190 PAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA	20	23		normal high	high		1 family member - male, Rest of family - females	Female	Ambiguous	pos	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0191 PAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA											Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0192 PAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA							A brother to mutation 0305	Male	Ambiguous	pos	Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996
0305 CAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA							2 sisters to mutation 0192	Female	Normal	pos	Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996
0193 CAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA								Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0464 CAIS		Substitut 6	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA				low	high			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0194 Prostate cancer		Substitut 6	LBD	782	Ser ⇒ Asn AGC ⇒ AAC							Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; 2: Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0383 CAIS		Substitut 6	LBD	784	Cys ⇒ Tyr TGT ⇒ TAT				zero			No transactivation capacity	Female	Normal		Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0195 CAIS		Substitut 6	LBD	786	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA				zero				Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0557 CAIS		Substitut 6	LBD	786	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA								Female	Normal		Ignaccack et al; J Appl Genet 43: 109-114, 2002
0196 CAIS		Substitut 6	LBD	787	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG				zero				Female	Normal	pos	Nakao et al; J Clin Endocrinol Metab, 74:1152, 1992
0406 MAIS		Substitut 6	LBD	788	Arg ⇒ Ser AGG ⇒ AGT	24	23		normal normal high	high	*	Gynocomastic and infertility	Male	Ambiguous	pos	Lumroso et al 81st. US endo Soc Meetings Abstr. P3-288, 1999

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	Exon	CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Base	Amino acid	Change	Gln #	Poly Gly #	Bmax Kd				
0197	MAIS	Substituit 6	*	LBD	790	Leu ⇒ Phe						normal low	Male	Near-normal male		Tsukada et al; J Clin Endocrinol Metab, 79:1202, 1994
					2730	CTC ⇒ TTC										
0198	MAIS	Substituit 6		LBD	793	Glu ⇒ Asp						normal normal	Male	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
					2741	GAG ⇒ GAC										
0397	Normal	Substituit 6		LBD	793	Glu ⇒ Asp							Male	Normal		Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
					2741	GAG ⇒ GAC										
0199	CAIS	Substituit 6		LBD	794	Phe ⇒ Ser							Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
					2743	TTT ⇒ TCT										
0200	CAIS	Substituit 6		LBD	794	Phe ⇒ Ser							Female	Normal		Jakubiczka et al Human Mutation 9: 57-61, 1997
					2743	TTT ⇒ TCT										
0201	CAIS	Substituit 6	*	LBD	796	Trp ⇒ Stop						v low	Female	Normal		Marcelli et al; J Clin Invest 85: 1522, 1990
					2750	TGG ⇒ TGA										
0202	PAIS	Substituit 6	*	LBD	798	Gln ⇒ Glu						normal normal	Female	Ambiguous		Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
					2754	CAA ⇒ GAA										
0203	PAIS	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu						normal normal				Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995
					2754	CAA ⇒ GAA										
0204	PAIS	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu							Female	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
					2754	CAA ⇒ GAA										
0205	Prostate cancer	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu							Male	Normal		Evans et al; Prostate 28: 162-171, 1996
					2754	CAA ⇒ GAA										
0399	Prostate cancer	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu							Male	Normal		Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77: 119-123, 1993
					2754	CAA ⇒ GAA										
0340	MAIS	Substituit 6	*	LBD	798	Gln ⇒ Glu						normal	Male	Normal		Hjort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
					2754	CAA ⇒ GAA										
0381	MAIS	Substituit 6	*	LBD	798	Gln ⇒ Glu						normal	Male	Normal		Wang et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 4303-4309, 1998
					2754	CAA ⇒ GAA										

BNSDOCID: <WO\_\_\_\_\_03040366A2\_I\_>



Accession #	Phenotype	Mutation type	Domain	Proven Exon	CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Base	Gln #	Poly Gln #	Thermolabile	Bmax	Kd					
0513	MAIS	Substitut 7	LBD	*	824	Gln ⇒ Lys							Gynecomastia-normal fertility -related to 514 abnormal Bmax DHT	Male	Normal	pos	Giwerzman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2253-2259, 2000
0514	MAIS	Substitut 7	LBD	*	2832	CAA ⇒ AAA							Gynecomastia-normal fertility -related to 513 abnormal Bmax DHT	Male	Normal	pos	Giwerzman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2253-2259, 2000
0537	CAIS	Substitut 7	LBD		824	Gln ⇒ Lys								Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0522	CAIS	Substitut 7	LBD		827	Phe ⇒ Val								Female	Normal		Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0213	CAIS	Substitut 7	LBD		2841	TTT ⇒ GTT								Female	Normal	pos	DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0214	CAIS	Substitut 7	LBD		830	Leu ⇒ Val								Female	Normal		Tincello et al; J Endocrinol, 132 Suppl. Abstr 87, 1992
0215	CAIS	Substitut 7	LBD		2850	CCT ⇒ GTT								Female	Normal		Ris-Stalpers et al; 74th Endo Soc Meeting, 1992
0384	CAIS	Substitut 7	LBD		831	Arg ⇒ Stop								Female	Normal		Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0465	CAIS	Substitut 7	LBD		2853	CGA ⇒ TGA								Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0500	CAIS	Substitut 7	LBD		831	Arg ⇒ Stop								Female	Normal		Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000
0515	CAIS	Substitut 7	LBD		2853	CGA ⇒ TGA								Female	Normal		Chen et al; Fertility & Sterility 74: 182-183, 2000
0466	CAIS	Substitut 7	LBD		831	Arg ⇒ Gln								Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0499	CAIS	Substitut 7	LBD		2854	CGA ⇒ CAA								Female	Normal		Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position hot Amino acid spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Bnaar	Kd	k						
0216	CAIS	Substitut 7	* LBD	* 831	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA			v low				Female	Normal	pos	Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990	
0217	CAIS	Substitut 7	* LBD	* 831	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA			zero				Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992	
0404	CAIS	Substitut 7	LBD	831	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA			zero				Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999	
0524	CAIS	Substitut 7	LBD	831	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA			zero				Female	Normal		Ko et al. Int. J. Gynecol. Pathol. 20: 196-199, 2001	
0218	CAIS	Substitut 7	* LBD	* 831	Arg ⇒ Leu CGA ⇒ CTA	21	19	zero				Female	Normal		Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521,1995	
0307	CAIS	Substitut 7	LBD	831	Arg ⇒ Leu CGA ⇒ CTA	26	16	zero				Female	Normal		Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521,1995	
0219	CAIS	Substitut 7	LBD	834	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC			zero				Female	Normal		Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992	
0392	PAIS	Substitut 7	LBD	838	Leu ⇒ Leu CTC ⇒ CTT							Male	Ambiguous		Nordenskjold et al Urological Res, 27: 49-55, 1999	
0415	PAIS	Substitut 7	LBD	840	Arg ⇒ Ser CGT ⇒ AGT							Male	Ambiguous	pos	Melo et al; Hum Mutat. 14: 353, 1999	
0220	PAIS	Substitut 7	* LBD	* 840	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT	20	16	normal high		*		Male	Ambiguous	pos	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994	
0221	PAIS	Substitut 7	* LBD	* 840	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT			low	high	*		Female			McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992	
0222	PAIS	Substitut 7	* LBD	* 840	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT			normal high				Female	Ambiguous	pos	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996	
0308	PAIS	Substitut 7	* LBD	* 840	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT			normal high				Male	Ambiguous	pos	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996	

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	CpG Position Exon	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						hot spot	Proven	Domain	Position	Change	Gln #	Poly Gly #	Buax	Kd	Thermolabile
0387 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT	*									Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998
0385 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ Gly CGT ⇒ GGT	*							low		Giwerman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0337 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*			19				normal high	high	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994
0224 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*			18			24	normal high	high	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994
0225 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							high		Hior et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993
0226 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							zero		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0227 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							normal normal		Imasaki et al; Eur J Endocrinol, 130: 569-574, 1994
0228 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							low		Lumbroso et al; Eur J Endocrinol 130: 327, 1994
0229 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							low		Imai et al; Annals of Clinical Biochem, 32: 482-486, 1995
0230 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*									Ghirri & Brown; Pediatr Res 33: Abstr.95, 1993
0231 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							low	high	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0232 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							normal high		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0223 PAIS	Substitut	7	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	*							low	high	De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	CpG Position Exon	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts Poly Gly #	Androgen Binding Thermolabile Kd	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0233	PAIS	Substituted 7	LBD	841	Ile ⇒ Ser ATC ⇒ AGC				Female	Ambiguous	pos	Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0234	CAIS	Substituted 7	LBD	2884	Ile ⇒ Thr ATT ⇒ ACT				Female	Normal		Hior et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993
0235	PAIS	Substituted 7	LBD	842	Ile ⇒ Thr ATT ⇒ ACT		low	*	Male	Ambiguous	pos	Weidemann et al Clin Endocrinology 45: 733 - 739, 1996
0494	Prostate cancer	Substituted 7	LBD	2887	Arg ⇒ Gly AGA ⇒ GGA		zero	Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0236	CAIS	Insertion 7	LBD	848	Asn ⇒ Lys AAT ⇒ AAT		zero	nt insert causes frame-shift, stop in Codon 879 & loss of 44 AA's	Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0467	CAIS	Insertion 7	LBD	2906	Asn ⇒ Lys AAT ⇒ AAT		zero	nt insert causes frame-shift.	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0237	CAIS	Substituted 7	LBD	853	Ser ⇒ Stop TCA ⇒ TGA		zero		Female	Normal		Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992
0238	CAIS	Substituted 7	LBD	2920	Ser ⇒ Stop TCA ⇒ TGA		zero		Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0239	PAIS	Substituted 7	LBD	854	Arg ⇒ Lys AGA ⇒ AAA		low	*				McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0240	CAIS	Substituted 7	LBD	2923	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC		zero		Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992
0241	CAIS	Substituted 7	LBD	855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				Female	Normal		Tincello et al; J Endocrinol 132 Suppl, Abstr 87, 1992
0242	CAIS	Substituted 7	LBD	2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC		zero		Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0243	CAIS	Substituted 7	LBD	855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				Female	Normal		Loboccaro et al; Pediatr Res 33: Abstr 115, 1993

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	CpG Position spot	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile						
0244	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			low				Female	Normal	pos	Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995	
0245	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero				Female	Normal		Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol:40 519, 1993	
0246	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC							Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995	
0247	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC							Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996	
0248	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			v low	high			Female	Normal	pos	Malmgren et al;Clin Genet. 50:202-205, 1996	
0320	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC							Female	Normal		Komori et al; J Obstetrics & Gynecol. Res. 23: 277-81, 1997	
0468	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000	
0469	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			normal	high			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000	
0527	CAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			v low	high			Female	Normal		Elhaji et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001	
0528	PAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2925	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal	high		*	Male	Ambiguous		Elhaji et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001	
0251	PAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2926	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal	high						Chang et al; 73rd Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991	
0252	PAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2926	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal	high		*	Male	Ambiguous	pos	Batch et al; Hum Mol Genet, 1:497, 1992	
0253	PAIS	Substitut	7 LBD	* 855 2926	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC							Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996	

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position Exon Domain	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of External rearing Genitalia	Family history	Reference
			hot spot	spot			Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd				
0254	PAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			zero			Female Ambiguous	pos	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0255	PAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			low	high norm		Female Ambiguous		Marcelli et al; J Clin Invest, 94:1642-1650, 1994
0301	PAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC	14				Brother of 0302 somatic & germ-line muts. in mother	Male Ambiguous	pos	Boehmer et al; Am J Hum Genetics 60: 1003-6, 1997
0250	PAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			zero			Female Ambiguous		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0302	PAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC	14				Sister of 0301. somatic & germ-line muts. in mother	Female Ambiguous	pos	Boehmer et al; Am J Hum Genetics 60: 1003-6, 1997
0249	CAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			low			Female Normal		McPhaul et al; J Clin Invest. 90: 2097, 1992
0344	PAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC								Melo et al; 80th US Endo Soc Meetings Abstr P2-44, 1998
0470	CAIS	Substitut 7			LBD	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTG						Female Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0356	CAIS	Substitut 7			LBD	Tyr ⇒ Stop TAC ⇒					de novo mutation	Female Normal	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0256	CAIS	Substitut 7			LBD	Leu ⇒ Arg CTG ⇒ CGG						Female Normal		Brown et al; Eur J Pediatr 152: (Suppl 2) S62, 1993
0257	CAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Asp ⇒ Asn GAC ⇒ AAC			low		Transactivation activity increases with horm. concentration	Female Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0471	CAIS	Substitut 7			LBD	Asp ⇒ Asn GAC ⇒ AAC						Female Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0258	CAIS	Substitut 7	*	*	LBD	Asp ⇒ Gly GAC ⇒ GGC			zero			Female Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Amino acid	Base	Gly #	Poly Gly #	Thermolabile	Kd					
0472 CAIS		Substituted	7	864	Asp ⇒ Gly						zero		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
				2953	GAC ⇒ GGC											
0486 CAIS		Substituted	7	865	Ser ⇒ Pro								Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
				2955	TCC ⇒ CCC											
0560 CAIS		Substituted	7	865	Ser ⇒ Pro								Female	Normal	pos	Morgan et al; J Clin Endocrinol Metab 87: 1057-1061, 2002
				2955	TCC ⇒ CCC											
0259 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Leu			21			normal high	de novo mut. also Phe868Leu mut -no effect horm binding	Male	Ambiguous	pos	Saunders et al; Clin Endocrinol 37: 214, 1992
				2958	GTG ⇒ TTG											
0345 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Leu			25			normal high		Male	Ambiguous		Saunders et al; Clin Endocrinol, 37:214, 1992
				2958	GTG ⇒ TTG											
0260 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Leu						normal high		Male	Ambiguous	pos	Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993
				2958	GTG ⇒ TTG											
0261 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Leu						high		Male	Ambiguous	pos	Hjort et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993
				2958	GTG ⇒ TTG											
0262 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Leu						zero					Merkabi et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993
				2958	GTG ⇒											
0263 CAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Met			20	16		normal high		Female	Normal		Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993
				2958	GTG ⇒ ATG											
0264 CAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Met						normal high		Female	Normal		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
				2958	GTG ⇒ ATG											
0265 CAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Met						normal high		Female	Normal		Lubahn et al; Proc Natl Acad Sci. 86: 9534, 1989
				2958	GTG ⇒ ATG											
0266 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Met											McPhaul et al; J Clin Inv. 90:2097, 1992
				2958	GTG ⇒ ATG											
0267 PAIS		Substituted	7	866	Val ⇒ Met						high	* de novo mutation - mosaic 2 functionally diff AR's	Female	Ambiguous	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
				2958	GTG ⇒ ATG											

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k					
0373	Prostate cancer	Substituit	7 LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0473	CAIS	Substituit	7 LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0474	CAIS	Substituit	7 LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0475	CAIS	Substituit	7 LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0268	CAIS	Substituit	7 LBD	866 2959	Val ⇒ Glu GTG ⇒ GAG							Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0269	PAIS	Substituit	8 LBD	* 869 2969	Ile ⇒ Met ATT ⇒ ATG			normal high			* Hypospadias	Male	Ambiguous	pos	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0270	PAIS	Substituit	8 LBD	* 870 2971	Ala ⇒ Val GCG ⇒ GTG						Found in two unrelated families	Male	Ambiguous		Hjort et al; Eur J Pediatr, 153:317, 1994
0315	PAIS	Substituit	8 LBD	870 2971	Ala ⇒ Gly GCG ⇒ GGG						Severe hypospadias	Male	Ambiguous		Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997
0271	PAIS	Substituit	8 LBD	* 870 2971	Ala ⇒ Gly GCG ⇒ GGG						de novo mutation	Female	Ambiguous	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0562	MAIS	Substituit	8 LBD	* 870 2971	Ala ⇒ Gly GCG ⇒ GGG						bilateral gynecomastia	Male	Normal		Zenteno et al; Horm Res 57: 90-93, 2002
0272	MAIS	Substituit	8 LBD	* 871 2973	Arg ⇒ Gly AGA ⇒ GGA	26	24	normal normal norm				Male	Normal		Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999
0273	Prostate cancer	Substituit	8 LBD	874 2982	His ⇒ Tyr CAT ⇒ TAT						Som mut- stimulated by progesterone & oestrogen	Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0274	Prostate cancer	Substituit	8 LBD	874 2982	His ⇒ Tyr CAT ⇒ TAT						Somatic mutation	Male	Normal		Tan et al; J of Urology 155: 340A, 1996



Accession #		Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	CpG Position	Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
						hot spot	Base	Amino acid	Poly Gly #	Poly Gln #	Thermolabile					
0538	CAIS	Substitut	8	LBD	874	His ⇒ Arg	CAT ⇒ CGT			zero		Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001	
0275	LNCAp mutation	Substitut	8	LBD	2983	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT					Male	Normal		Veldscholte et al; Biochem Biophys Res Comm, 172:534, 1990	
0276	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT					Male	Normal		Suzuki et al; J Steroid Biochem Molec Biol 46:759, 1993	
0277	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	2991	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT					Male	Normal		Gaddipati et al; Cancer Res, 54: 2861-2864, 1994	
0278	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT					Male	Normal		Suzuki et al; Prostate 29: 153-158, 1996	
0279	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	2991	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT					Male	Normal		Kleinerman et al; J of Urology 155: 624A, 1996	
0432	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT					Male	Normal		Taplin et al; Cancer Research 59: 2511-2515 1999	
0280	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	2992	Thr ⇒ Ser	ACT ⇒ AGT					Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995	
0539	PAIS	Substitut	8	LBD	879	Asp ⇒ Tyr	GAC ⇒ TAC			normal		Male	Ambiguous		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001	
0553	Prostate cancer	Substitut	8	LBD	2998	Asp ⇒ Gly	GAC ⇒ GCC					Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Absr 1738, 2001	
0281	CAIS	Substitut	8	LBD	881	Leu ⇒ Val	CTA ⇒ GTA					Female	Normal		Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995	
0282	CAIS	Substitut	8	LBD	3003	Lys ⇒ Stop	AAG ⇒ TAG			zero		Female	Normal		Trifiro et al; Am J Med Genet, 40:493, 1991	
0283	MAIS	Substitut	8	LBD	886	Met ⇒ Val	ATG ⇒ GTG		23	normal normal norm		Male	Normal		Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Absr 217, A43, 1996	



Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	CysG Position hot amino acid spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Gln #	Poly Gly #	Poly Pro #	Bmax	Kd	K					
0287	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	902 3066	Gln ⇒ Arg CAA ⇒ CGA							Somatic mutation in 37% of isolates in initial cloning	Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0288	PAIS	Substitut 8	LBD	903 3069	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG				low			Qualitative binding abnormality				McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0289	CAIS	Substitut 8	LBD	904 3072	Pro ⇒ Ser CCC ⇒ TCC	27	23		normal high				Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0290	CAIS	Substitut 8	LBD	904 3073	Pro ⇒ His CCC ⇒ CAC				zero				Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0291	CAIS	Substitut 8	LBD	907 3081	Leu ⇒ Phe CTT ⇒ TTT				low	normal		Decreased transactivation activity compared to normal	Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec Biol 61: 19-26, 1997
0292	PAIS	Substitut 8	LBD	909 3087	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ AGG				low	low		Also silent G to A mutation in codon 211	Female	Ambiguous	pos	Choong et al; J Clin Endocrinol Metab, 81: 236-243, 1996
0374	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	909 3088	Gly ⇒ Glu GGG ⇒ GAG							Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0327	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	910 3091	Lys ⇒ Arg AAA ⇒ AGA							Somatic mutation	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
0430	PAIS	Substitut 8	LBD	911 3093	Val ⇒ Leu GTC ⇒ CTC	19						Severe oligozoospermia	Male	Ambiguous		Knoke et al; Andrologia 31: 199-201, 1999
0293	PAIS	Substitut 8	LBD	913 3099	Pro ⇒ Ser CCC ⇒ TCC											Ghirri and Brown; Paed Res, 33(5) Suppl; Abstr 95, 1993
0318	CAIS	Substitut 8	LBD	916 3110	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTG				low	high	*		Female	Normal		Radnayr et al; J of Urology 158: 1553-1556, 1997
0477	CAIS	Substitut 8	LBD	917 3112	His ⇒ Arg CAC ⇒ CGC								Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0303	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	919 3118	Gln ⇒ Arg CAG ⇒ CGG							Somatic mutation	Male	Normal		Nazereth et al; 79th US Endo Soc Meetings Abstr. P2-489, 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon	hot	Amino acid	Base	spot	Base	Base	Base	Base					
			Domain														
0294	CAIS	Splice	exon1 intron 1				gta ⇒ gtt			24		23	Insertion at +3 position of donor splice site	Female	Normal	neg	Trifiro et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997
0304	CAIS	Splice	exon2 intron 2				ctg ⇒ cta						Substitution at +1 pos of donor splice site - lacks exon 2	Female	Normal		Hellwinkel et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 68: 1-9, 1999
0479	CAIS	Splice	exon2 intron 2				⇒				zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0480	CAIS	Splice	exon2 intron 2				⇒							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0295	CAIS	Splice	exon3 intron 3				ggg ⇒ gat						Substitution at +1 position of donor splice site	Female	Normal		Evans et al; J Endocrinol 129 Suppl, Abstr 65, 1991
0478	CAIS	Splice	exon3 intron 3				ggg ⇒ gat				normal normal		Substitution at +1 position of donor splice site	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0296	CAIS	Splice	exon4 intron 4				ggg ⇒ gtt				zero		+1 pos of donor site. Splice site activated & del of aa's 683-723	Female	Normal		Ris-Salpers et al; Proc Natl AcadSci 87:7866-70, 1990
0297	CAIS	Splice	exon6 intron 6				gta ⇒ tta			21	zero		Substitution at +3 position of donor splice site	Female	Normal	pos	Pinsky et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997
0503	PAIS	Splice	exon6 intron 6				taa ⇒ tat				low	normal	Subst. at +5 position of donor splice site, stop at +79 bases	Female	Ambiguous		Sammarco et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3256-3261, 2000
0541	CAIS	Splice	exon6 intron 6				aag ⇒ aac				zero		Sust. at +6 position of donor splice site.	Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0298	CAIS	Splice	exon7 intron 7				tgt ⇒ tat				zero		Subst. at +1 pos of donor splice, - exon7, stop + 10 aa exon 8	Female	Normal	pos	Lim et al; Mol & Cell Endocrinology 131: 205-210, 1997
0502	CAIS	Splice	exon7 intron 7				tgt ⇒ tat						Sustitution at +1 position of donor splice site	Female	Normal		Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000
0299	PAIS	Splice	intron 2/exon 3				ggt ⇒ gat						Subst. at -11 pos of acceptor site. 2 trans; 1, -exon3. 1, +69 nt.	Male	Normal		Bruggenwirth et al; Am J Hum Genet 61: 1067-1077, 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Exon Domain	Pathogenicity proven		CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding		Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
				hot	spot	Base	Amino acid	Base	Change	Thermolabile	Kd				
0317	Breast Cancer	Splice										Female	Normal		Zhu et al; Intl J of Cancer 72: 574-580, 1997
0351	CAIS	Substitut	intron 2									Female	Normal		Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0088	PAIS	Deletion	intron 2								normal normal	Male	Ambiguous	pos	Ris-Stalpers et al; Am J Hum Genet 54:609, 1994
0312	Prostate Cancer	Substitut	5' UTR									Male	Normal		Crocioito et al; J of Urology 158: 1599-1601, 1997
0313	Prostate Cancer	Substitut	5' UTR									Male	Normal	pos	Crocioito et al; J of Urology 158: 1599-1601, 1997
0323	Prostate Cancer		3' UTR									Male	Normal		Paz et al; European Urology 31: 209-215, 1997

REVENDICATIONS

1) Un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement.

2) Un oligonucléotide selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement est choisie dans le groupe comprenant des ARN messagers ou ribosomiques et des gènes.

3) Un oligonucléotide selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que chacune des deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

4) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés ont la même taille.

5) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les deux séquences oligonucléotidiques complémentaires ont la même taille en l'absence d'un à cinq nucléotides non appariés à l'une de leurs extrémités 3' ou 5'.

6) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

7) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est de nature ribonucléotidique, désoxyribonucléotidique ou mixte.

8) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible, désigné brin antisens, est majoritairement de nature ribonucléotidique et en ce que l'autre séquence oligonucléotidique, désigné brin sens, est de nature ribonucléotidique désoxyribonucléotidique ou mixte.

9) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend, de préférence à l'extrémité 3' de chaque séquence oligonucléotidique, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride.

10) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont complémentaires de la séquence cible.

11) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride ne sont pas complémentaires de la séquence cible.

12) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont des Thymines.

5 13) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il est couplé à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, ciblage ou adressage dans les cellules.

10 14) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un  
15 gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

20 15) Un oligonucléotide selon la revendication 14, caractérisé en ce que ledit gène est choisi dans le groupe comprenant les gènes cellulaires de la famille BCL2, BCL XL, les gènes codant des protéines des familles des  
25 métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs, des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase, le gène codant la  
30 télomérase, les gènes codant les récepteurs des facteurs de croissance mutés ou non, les gènes codant les formes mutées des récepteurs nucléaires d'hormones, les gènes codant des protéines nécessaires au déroulement du cycle cellulaire.

35 16) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une



desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le facteur de transcription Hif1 $\alpha$ .

5

17) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant l'une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

10

18) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène viral.

15

20

19) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène codant une protéine mutée.

25

20) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène responsable de l'inactivation de la p53.

30

21) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager choisi parmi les gènes codant la p53 mutée ou la protéine E6 d'un HPV.

22) Un oligonucléotide selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4.

23) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à la partie d'un gène résultant d'une translocation chromosomique codant pour la jonction d'une protéine de fusion de façon à inhiber les effets de ladite protéine de fusion exprimée par ce gène.

24) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est choisie dans le groupe donné dans le tableau 2.

25) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est la protéine PML-RAR $\alpha$ .

26) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté.

5

27) Un oligonucléotide selon la revendication 26, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le récepteur aux androgènes muté, portant par exemple l'une au moins des mutations du tableau 5 de l'annexe C.

10

28) Composition notamment pharmaceutique pour être utilisée dans la recherche de la fonction de gène ou à des fins thérapeutiques ou diagnostiques, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'agent actif au moins un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27.

20

29) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'un gène nocif.

25

30) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 23 ou 24 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'une protéine de fusion.

30

31) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 29 ou 30, caractérisée en ce que ladite maladie est un cancer.

35

32) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 20 à 22 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour une protéine p53 mutée.

33) Utilisation d'un oligonucléotide selon la revendication 21 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour la protéine E6 de HPV.

34) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie infectieuse ou virale, en particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob.

35) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie virale à l'origine de cancers.

36) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, 16 ou 17 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie d'une maladie liée à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.

1/14

Fig. 1 A

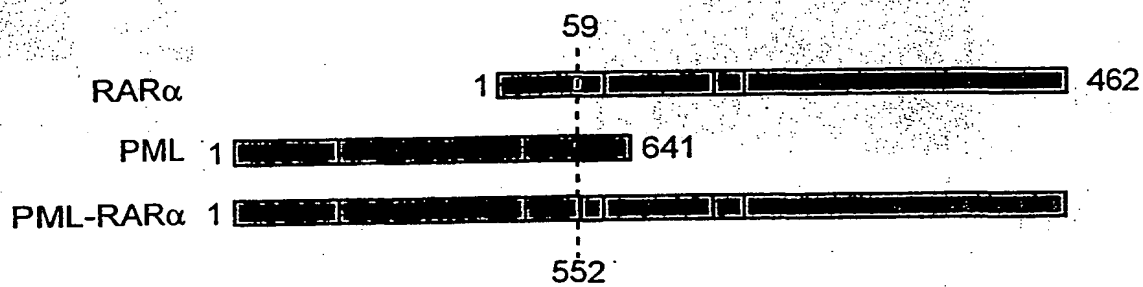




Fig. 1 B

siRNA C PR

PML-RARα 

RARα 

2/14

Fig. 2 A

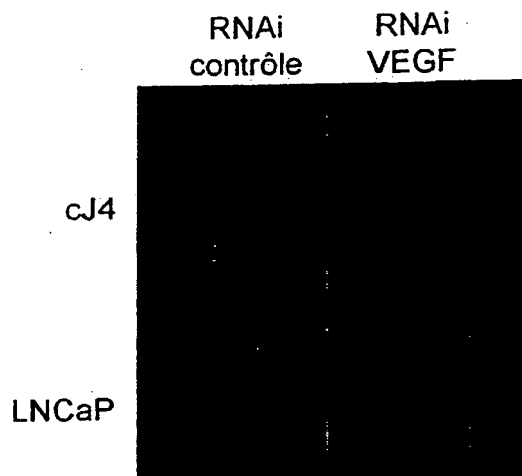


Fig. 2 B

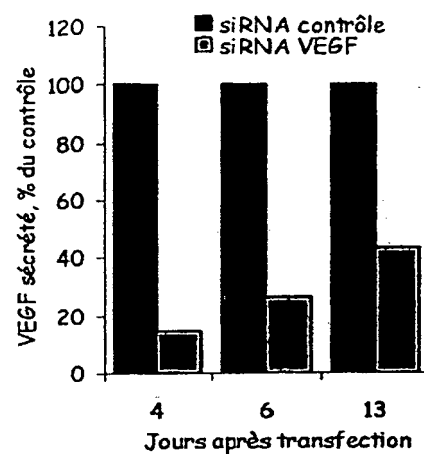


Fig. 2 C

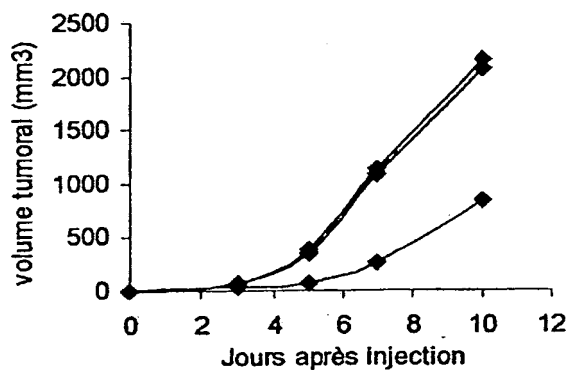
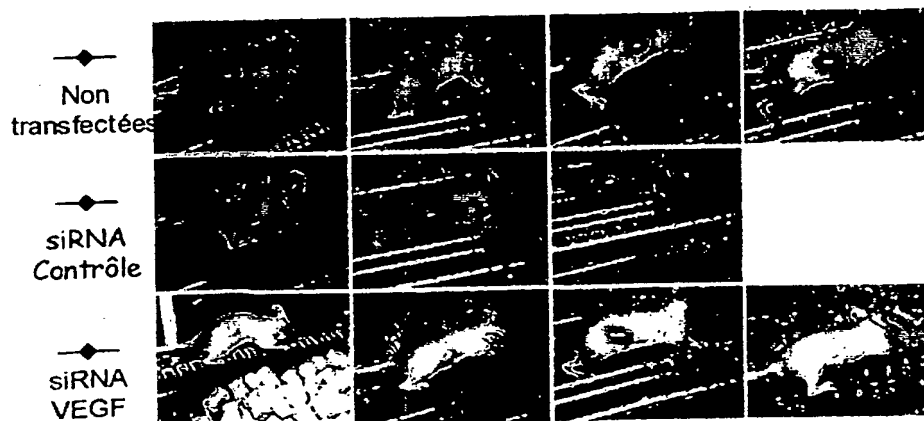


Fig. 2 D



3/14

Fig. 2 E

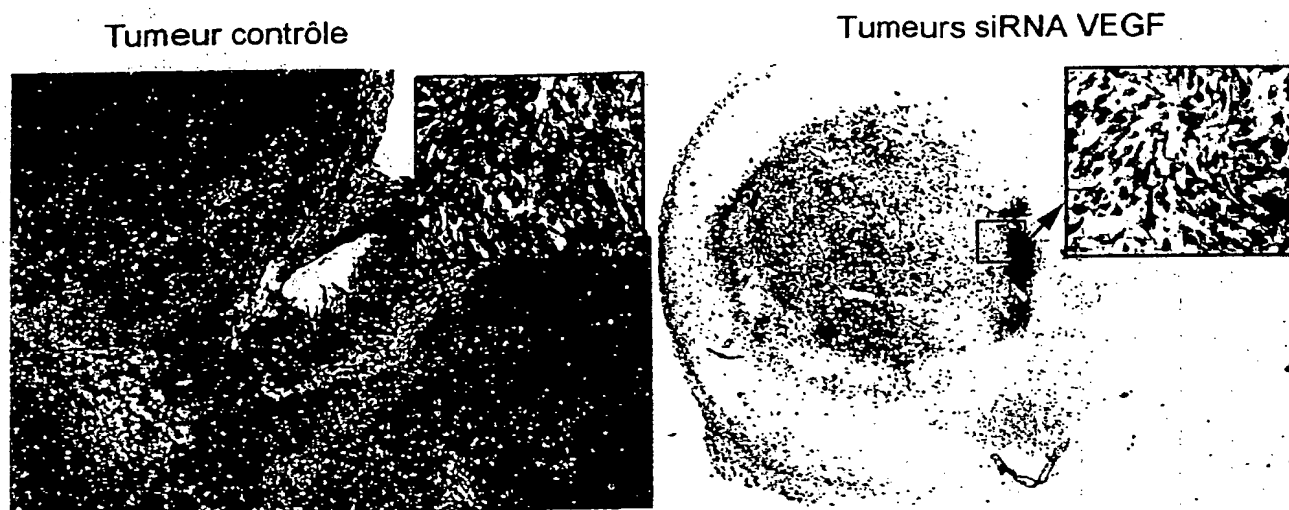
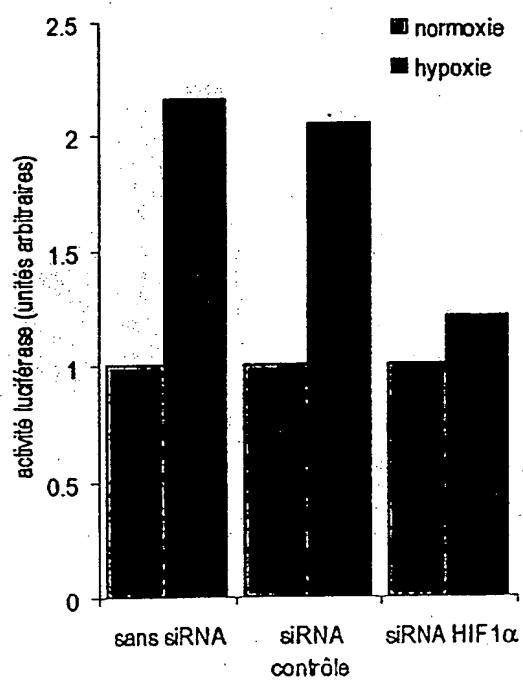


Fig. 3



4/14

Fig.4 A

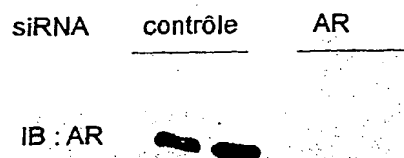


Fig. 4 B

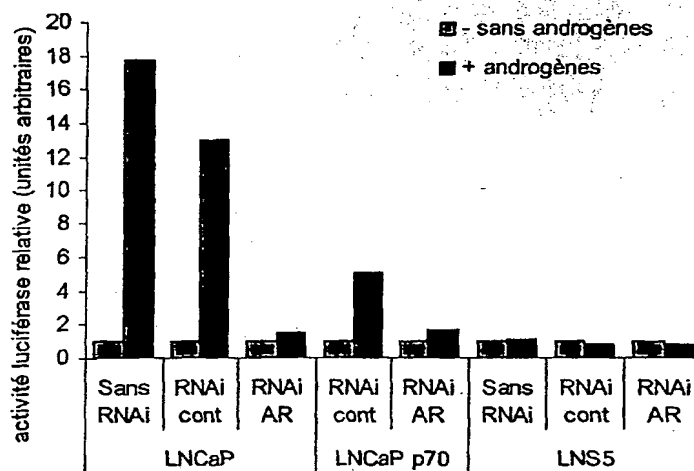
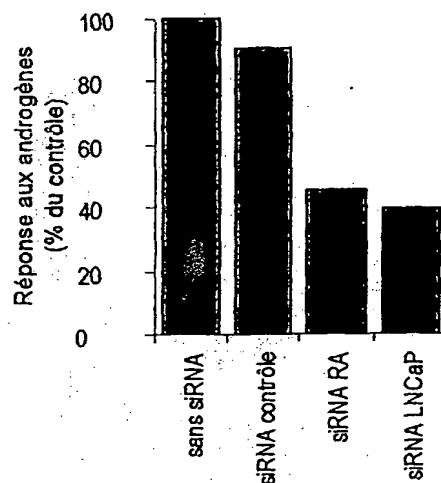


Fig. 4 C





5/14

Fig. 4 D

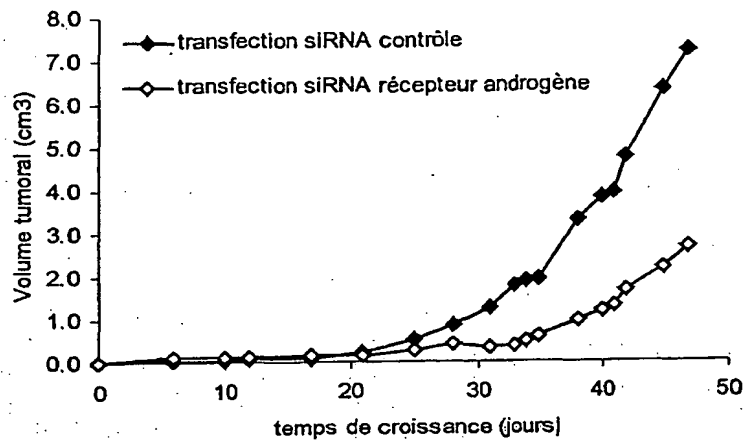


Fig. 4 E

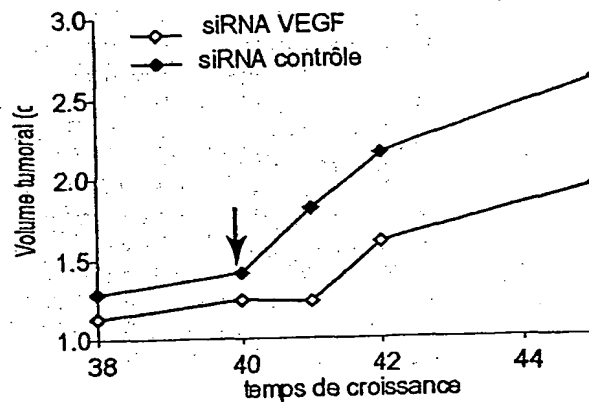
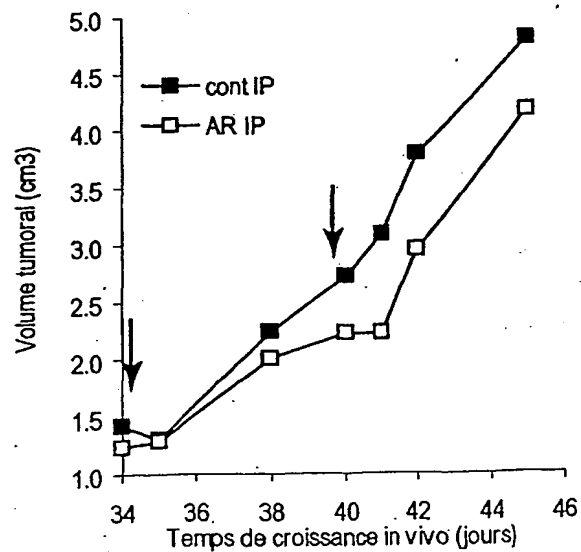


Fig. 4 F



6/14

Fig. 5 A

```
1 atggaggagc cgagtcaga tcctagcgtc gagccccctc tgagtcagga aacattttca
61 gacctatgga aactacttcc tgaaaacaac gttctgtccc ccttgccgtc ccaagcaatg
121 gatgatttga tgctgtcccc ggaagatatt gaacaatggt tcaactgaaga ccaggtcca
181 gatgaagctc ccagaatgcc agaggctgct cccccgtgg ccctgcacc agcagtcct
241 acaccggcgg ccctgcacc agccccctcc tggccccgtg catcttctgt cccttcccag
301 aaaacctacc agggcagcta cggtttccgt ctgggcttct tgcattctgg gacagccaag
361 tctgtgactt gcacgtactc ccctgccctc aacaagatgt tttgccaaact ggccaagacc
421 tgccctgtgc agctgtgggt tgattccaca cccccgcccg gcaccgcgt ccgcgccatg
481 gccatctaca agcagtcaca gcacatgacg gaggttggtga ggcgtgccc ccaccatgag
541 cgctgctcag atagcgatgg tctggccct cctcagcatc ttatccgagt ggaaggaaat
601 ttgcgtgtgg agtatttggg tgacagaaac acttttcgac atagtgtggt ggtgccctat
661 gaccgcctg aggttggtc tgactgtacc accatccact acaactacat gtgtaacagt
721 tcctgcatgg gcggcatgaa ccggaggccc atcctcacca tcatcacact ggaagactcc
781 agtggtaatc tactgggacg gaacagcttt gaggtgctg tttgtgctg tcctgggaga
841 gaccggcgca cagaggaaga gaatctccgc aagaaagggg agcctcacca cgagctgccc
901 ccagggagca ctaagcgagc actgcccac aacaccagct cctctcccca gccaaagaag
961 aaaccactgg atggagaata ttccaccctt cagatccgtg ggcgtgagcg cttcgagatg
1021 ttccgagagc tgaatgaggc cttggaactc aaggatgccc aggctgggaa ggagccaggg
1081 gggagcaggg ctcactccag ccacctgaag tccaaaaagg gtcagtctac ctccgccat
1141 aaaaaactca tgttcaagac agaaggcct gactcagact ga
```

7/14

Fig. 5 B

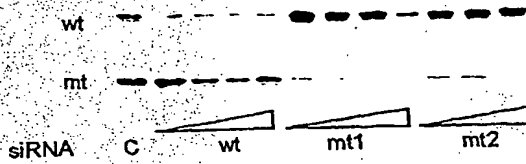


Fig. 5 C

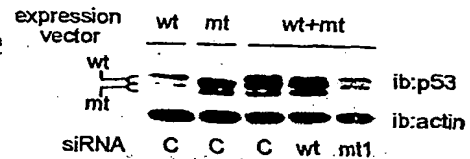


Fig. 5 D

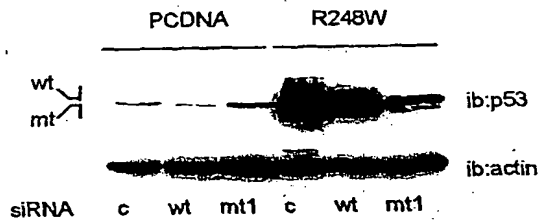
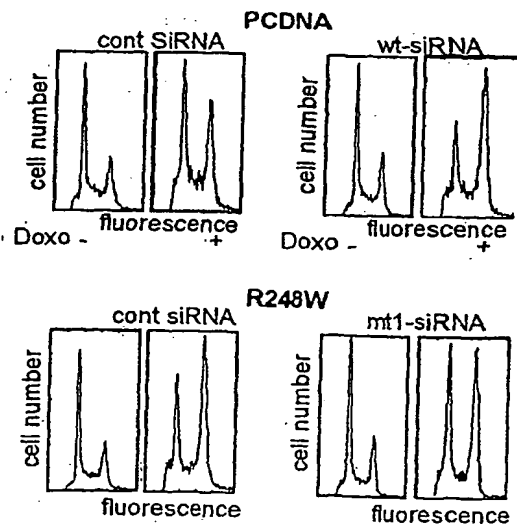
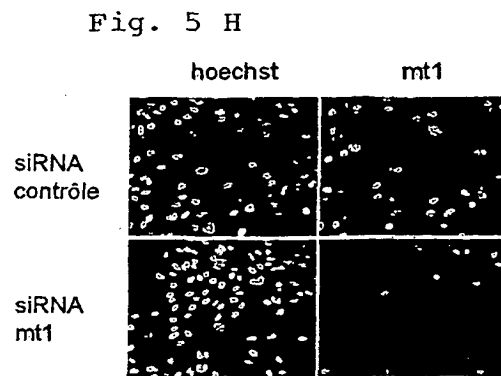
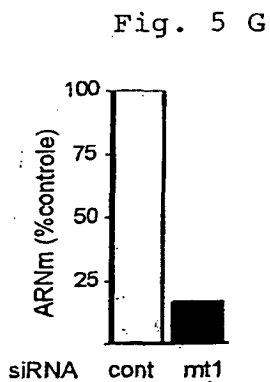
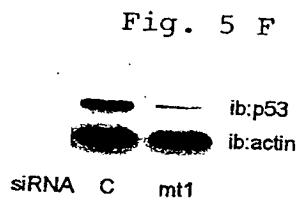


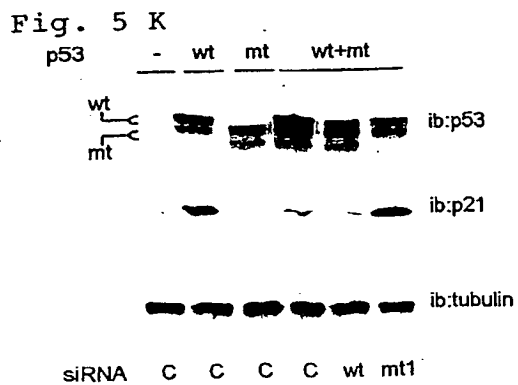
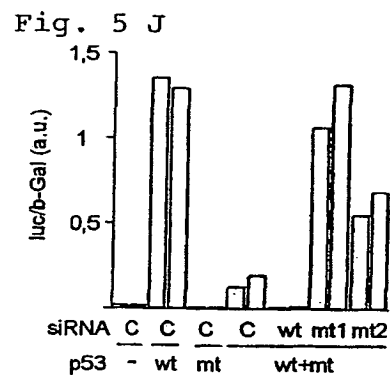
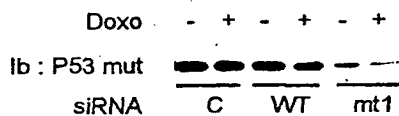
Fig. 5 E



8/14



**Fig.5 I**



9/14

Fig. 6 A

```
1 actacaataaa ttcatgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcgggttgaa ccgaaaccgg
61 ttagtataaaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacaca
121 ggagcgaccc agaaaagtac cacagttatg cacagagctg caaacaacta tacatgatata
181 aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggtat atgactttgc
241 ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg
301 tttaaagttt tattctaaaa ttagtgagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaac
361 aacattagaa cagcaatata acaaaccggt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg
421 tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca
481 taatataagg ggtcggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg
541 tagagaaacc cagctgtaat catgcatgga gatacaccta cattgcatga atatatgtta
601 gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tgttatgagc aattaaatga cagctcagag
661 gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat
721 attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgcttcggt tgtgcgtaca aagcacacac
781 gtgacattc gtactttgga agactctgta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc
841 tgttctcaga aaccataatc taccatggct gatcctgcag gtaccaatgg ggaagagggg
901 acgggatgta atggatgggt ttatgtagag gctgtagttg aaaaaaaaac aggggatgct
961 atactagatg acgagaacga aaatgacagt gatacaggtg aagatttggt agattttata
1021 gtaaatgata atgattatgt aacacaggga gaaacagaga cagcacatgc gttgtttact
1081 gcacaggaag caaaacaaca tagagatgca gtacaggttc taaaaacgaa gtattttgta
1141 gtccacttag tgatattagt ggatgtgtag acaataatat tagtcctaga ttaaaagcta
1201 tatgtataga aaaacaaagt agagctgcaa aaaggagatt atttgaaagc gaagacagcg
1261 ggtatggcaa tactgaagtg gaaactcagc agatgttaca ggtagaaggg gccatgaga
1321 ctgaaacacc atgtagtcag tatagtgtgt gaagtggggg tggttgcagt cagtacagta
1381 gtggaagtgg gggagagggg gttagtgaac gacacactat atgccaaaaa ccacttacaa
1441 atattttaaa tgtactaaaa actagttaatg caaaggcagc aatgttagca aaattttaaag
1501 agttatacgg ggtgagtttt tcagaattag taagaccatt taaaagtaat aaatcaacgt
1561 gttgcgattg gtgtattgct gcatttggac ttacaccag tatagctgac agtataaaaa
1621 cactattaca acaatattgt ttatatattac acatttcaaag tttagcatgt tcatggggaa
1681 tggttgtggt actattagta agatataaat gtggaaaaaa tagagaaact attgaaaaat
1741 tgctgtctaa actattatgt gtgtctccaa tgtgtatgat gatagagcct ccaaattgct
1801 gtagtacagc agcagcatta tattgtgata aaacaggtat atcaaatatt agtgaagtgt
1861 atggagacac gccagaatgg atacaaagac aaacagttat acaacatagt tttaatgatt
1921 gtacatttga attatcacag atggtacaat gggcctacga taatgacata gttagacgata
1981 gtgaaattgc atataaatat gcacaatttg gcacactaa tagtaatgca agtgcctttc
2041 taaaaagtaa ttcacaggga aaaaattgtaa aggattgtgc aacaatgtgt agacattata
2101 aacgagcaga aaaaaaacaa atgagtatga gtcaatggat aaaaattgta tgtgataggg
2161 tagatgatgg aggtgattgg aagcaaatgt ttatgttttt aaggtatcaa ggtgtagagt
2221 ttatgtcatt ttttaactga ttaaaaagat ttttgcaagg catacctaaa aaaaattgca
2281 tattactata tgggtcagct aacacaggta aatcattatt tggtagagt ttaataaagt
2341 ttctgcaagg gtctgtaata tgttttgtaa attctaaaag ccatttttgg ttacaacat
2401 tagcagatgc caaaaataggt atgttagatg atgctacagt gccctgttgg aactacatag
2461 atgacaattt aagaaatgca ttggtaggaa atttagtctc tatggatgtg aagcatagac
2521 cattggtaca actaaaatgc cctccattat taattacatc taacattaat gctggtacag
2581 attctaggtg gccttattta cataatagat tgggtgtgtt tacatttctc aatgagtttc
2641 catttgacga aaacggaaat agcttaatga taagaactgg aaatcctttt
2701 tctcaaggac gtggtccaga ttaagtttgc acgaggacga ggacaaggaa aacgatggag
2761 actctttgcc aacgtttaaa tgtgtgtcag gacaaaatac taacacatta tgaaaatgat
2821 agtacagacc tacgtgacca tatagactat tggaaaacaca tgcgcctaga atgtgctatt
2881 tattacaagg ccagagaaat gggattttaa catattaacc accaagtggt gccaacactg
2941 gctgtatcaa agaataaagc attacaagca attgaaactgc aactaacgtt agaaacaata
3001 tataactcac aatatagtaa tgaaaagtgg acattacaag acgttagcct tgaagtgtat
3061 ttaactgcac caacaggatg tataaaaaaa catggatata cagtggaggt gcagtttgat
3121 ggagacatat gcaatacaat gcattatata aactggacac atatatatat ttgtgaagaa
3181 gcatcagtaa ctgtggtaga gggtaagtt gactattatg gtttatatta tgttcatgaa
3241 ggaatacga catattttgt gcagttttaa gatgatgcag aaaaatatag taaataaaaa
3301 gtatgggaag ttcatgcggg tggtcaggta atattatgtc ctacactgtc ttttagcagc
3361 aacgaagtat cctctcctga aattattagg cagcacttgg ccaaccaccc cgccgcgacc
3421 cataccaaa cgtcgcctt gggcaccgaa gaaacacaga cgactatcca gcgaccaaga
3481 tcagagccag acaccggaaa cccctgccac accactaagt tgttgacag agctcagctg
3541 gacagtgtc caatcctcac tgcatttaac agctcacaca aaggacggat taactgtaat
3601 agtaacacta caccatagat acattttaa ggtgatgcta atactttaa atgttttaaga
3661 tatagattta aaaaagcattg actgcagtgt cgtctacatg cgtctgacac atgttgacaa
3721 ggacataatg taaaacataa aagtgcattt gttacactta catatgatag tgaatggcaa
3781 cgtgaccaat ttttgtctca agttaaaaaa ccaaaaaacta ttacagtgct tactggattt
3841 atgtctatat gacaaaatct gatactgcat actggcgtgc tttttgcttt
3901 gctttgtgtg cttttgtgtg tctgcctatt aatacgtccg ctgcttttgt ctgtgtctac
3961 atacacatca ttaataatat tggattact attgtggata acagcagcct ctgctgttag
```

10/14

Fig. 6 A (suite)

```
4021 gtgttttttatt gtatatatta tatttggttta tataccatta tttttaatac atacacatgc
4081 acgctttttta attacataat gtatatgtac ataatgtaat tgttacatat aattggtgta
4141 taccataaact tactatttttt tctttttttat tttcatatat aatttttttt tttggttggt
4201 tgtttggtttt ttaataaaact gttattactt aacaatgcga cacaacagtt ctgcadaacg
4261 cacaacacgt gcacgcgcta cccaacttta taaaacatgc aaacaggcag gtacatgtcc
4321 acctgacatt atacctaaagg ttgaaggcaa aactattgct gaacaaatat tacaatatgg
4381 aagtatgggt gtattttttg gtgggttagg aattggaaca gggtcgggta caggcggacg
4441 cactgggtat attccattgg gaacaaggcc tcccacagct acagatacac ttgctcctgt
4501 aagacccctt ttaacagtag atcctgtggg cccttctgat ccttctatag tttctttagt
4561 ggaagaaact agtttttatt atgctgtgtg accaactct gtaccttcca ttccccaga
4621 tgatcagga tttagtatta ctacttcaac tgataccaca cctgtatat tagatattaa
4681 taatactgtt actactgtta ctacacataa taatccact ttcactgacc catctgtatt
4741 gcagcctcca acacctgcag aaactggagg gcattttaca ctttcatcat ccactattag
4801 tgcacataat tatgaagaaa ttccctatgg tacattttat gttagcacia accctaacac
4861 agtaactagt agcacacca taccagggtc tgcgccagtg gcacgcctag gatttatatg
4921 tgcgcacaaca caacagggtta aagttgtaga tatagatgtg gtaaccactc cactaaact
4981 tattacatat gataatcctg catatgaagg atatcctgac aatggattat tatatttttc
5041 tagtaatgat aatagtatta atatagctcc agatcctgac tttttggata tagttgcttt
5101 acataggcca gcattaaact ctaggcgtac tggcattagg tacagtagaa ttggtaataa
5161 acaaacacta cgtactcgta gtggaaaatc tataggtgct aaggtacatt attattatga
5221 ttaagtaact attgatcctg cagaagaaat agaattacaa actataacac cttctacata
5281 tactaccact tcacatgcag cctcacctac ttctattaat aatggattat atgatattta
5341 tgcagatgac tttattacag atacttctac aaccccggtt ccatctgtac cctctacatc
5401 tttatcaggt tatattcctg caaatataac aattcctttt ggtgggtgcat acaatattcc
5461 ttttagtatca ggtcctgata taccatttaa tataactgac caagctcctt cattaattcc
5521 tatagttcca gggctctccac aatatacaat tattgctgat gcagggtgact tttttttaca
5581 tccatagttat tacatgttac gaaaacgacg taaacgttta ccatattttt tttcagatgt
5641 ctctttggct gcctagttag gccactgtct acttgctctc tgteccagta tctaaggttg
5701 taagcacgga tgaatatgtt gcacgcacaa acatatatta toatgcagga acatccagac
5761 tactttgcagt tggacatccc tatttttecta ttaaaaaacc taacaataac aaaaatttag
5821 ttcctaaagt atcaggatta caatacaggg tatttagaat acatttacct gaccccaata
5881 agtttggttt tcctgacacc tcattttata atccagatac acagcggctg gtttggcct
5941 gtgtaggtgt tgaggtaggt cgtggctcag cattaggtgt gggcattcctt ggccatcctt
6001 tattaaataa attggatgac acagaaaaatg ctagtgtcta tgcagcaaat gcagggtgtg
6061 ataatagaga atgtatatct atggattaca aacaacacac attgtgttta attggttgca
6121 aaccacctat aggggaacac tggggcaagg gatcctctat taccatgtt taaggttgca
6181 cagggtgattg tccaccatta gagttataaa acacagttat taccatgtt taaggttgca
6241 atactggctt tgggtgctatg gactttacta cattacagggc taacaaaagt gaagttccac
6301 tggatatattg tggtgctatg tgcaaatatc cagattatat taaaatgggt tcagtaaacat
6361 atggcgacag cttattttttt tatttacgaa ggaacaaaat gtttgttga cattttttta
6421 atagggctgg tactgttggt gaaaatgtac cagacgattt atacattaaa ggcctgtgggt
6481 ctactgcaaa tttagccagt tcaaatattt ttctacacc tagtggttct atggttacct
6541 ctgatgccc aatatccaat aaaccttatt ggttacaacg agcacagggc cacaataatg
6601 gcattttgtt gggttaacc aaactttgta ctgttgttga tactacacgc agtacaaata
6661 tgtcattatg tgcctgcata tctacttcag ttaaaatact aactttaagg agtacaaata
6721 agtacctacg acatggggag gaatatgatt tactacacgc ttttcaactg tgcaaaataa
6781 ccttaactgc agacgttatg acatacatc ttccactatt ttgaggactt aggtttgtaa
6841 ggaatttttg tctacaacct ccccaggag gcacactaga agatacttat aggtttgtaa
6901 cccaggcaat tgcttgctaa ctccagcacc taagaagat gatccctta
6961 aaaaatacac tttttgggaa gtaaatttta aggaaaagtt ttctgcagac ctatagcagt
7021 ttccctttagg acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaacca aaatttacat
7081 taggaaaacg aaaagctaca cccaccacct catctaccto tacaactgct aaacgcaaaa
7141 aacgtaagct gtaagtattg tatgtatgtt gaatttagtg tgttttgtt gtatatgttt
7201 gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaatatta agttgtatgt gtgtttgtat gtatatgttt
7261 ataaacacgt gtgtatgtgt ttttaaatgc ttgtgtggtt attgtgtcat gcaacataaa
7321 taaacttatt gtttcaacac ctactaattg ttttataata attcgaactat taacaaactat
7381 atttgttaca tccctgtttt gttttatata tactatattt tgtagcgcca ggccattttt
7441 gtagcttcaa ccgaattcgg ttgcatgctt tttggcacia aatgtgtttt tttaaatagt
7501 cctatgtcag caactatggt ttaaaccttg acgtttcctg cttgccatgc gtgcaaaatc
7561 cctgttttcc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gttttttaca ctgcaactatg
7621 tgcaactact gaatcaactat gtacattgtg tcatataaaa taactaacct aattgcataat
7681 tctacataac cgctgttagg cactatattt tggcctgttt taactaacct aattgcataat
7741 ttggcataag gtttaaacct ctaaggccaa ccctagtcca tacatgaact
7801 gtgtaaaagg tagtcataca ttgttcattt gtaaaactgc acatgggtgt gtgcaaacgg
7861 attttggttt acacattttac aagcaactta tataataata ctaa
```

11/14

Fig. 6 B

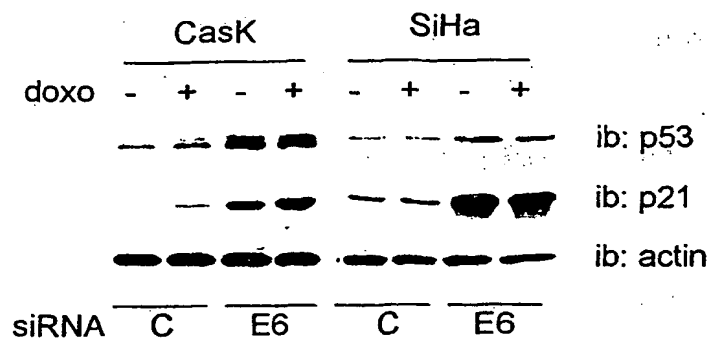


Fig. 6 C

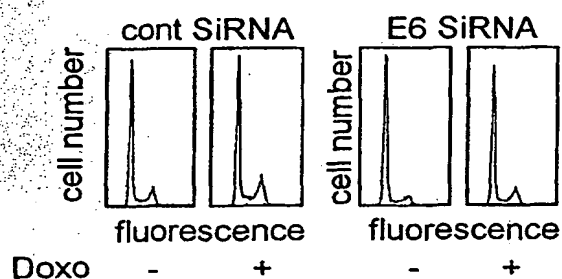
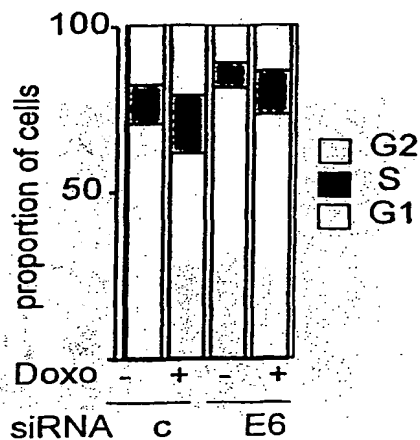


Fig. 6 D



12/14

Fig. 7 A

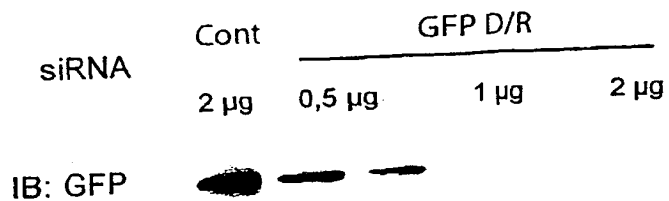


Fig. 7 B

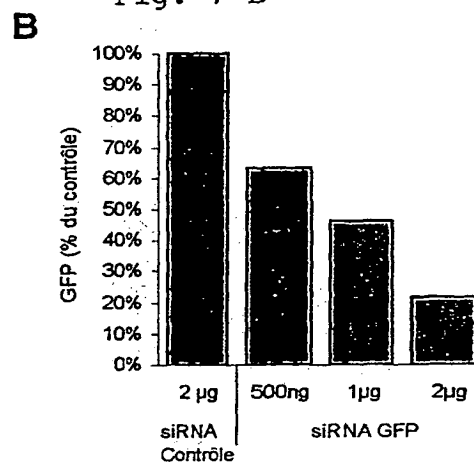
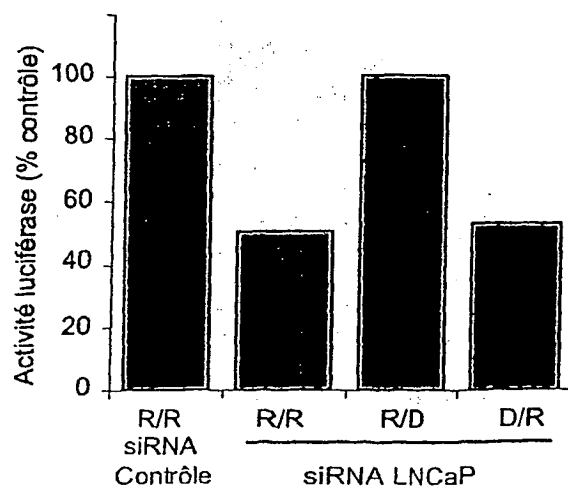


Fig. 7 C





13/14

Fig. 7 D

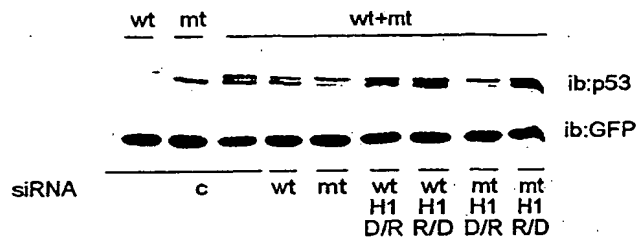
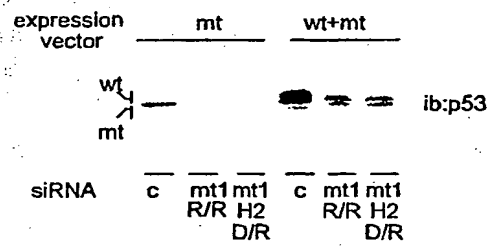
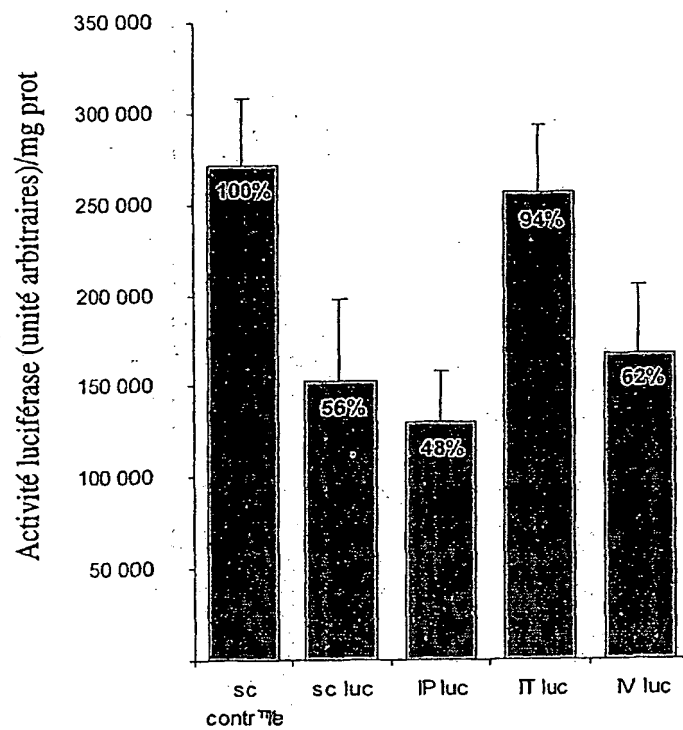


Fig. 7 E



14/14

Fig. 8



## LISTAGE DE SEQUENCES

<110> CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

<120> oligonucleotides inhibiteurs et leur utilisation pour reprimer specifiquement un gene

<130> 24240PCT Nov 2002

<140> pct/fr02/xxxxx

<141> 2002-11-08

<150> FR01/14549

<151> 2001-11-09

<150> FR02/04474

<151> 2002-04-10

<160> 77

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(1182)

<223> Séquence du gène p53

```

<400> 1
atggaggagc cgagtcaga tcctagcgtc gagccccctc tgagtcagga aacattttca      60
gacctatgga aactacttcc tgaaaacaac gttctgtccc ccttgccgtc ccaagcaatg      120
gatgatttga tgctgtcccc ggacgatatt gaacaatggt tcactgaaga ccaggtcca      180
gatgaagctc ccagaatgcc agaggctgct cccccgtgg cccctgcacc agcagctcct      240
acaccggcgg cccctgcacc agccccctcc tggccccctgt catcttctgt cccttcccag      300
aaaacctacc agggcagcta cggtttccgt ctgggcttct tgcatctctg gacagccaag      360
tctgtgactt gcacgtactc ccctgccctc aacaagatgt tttgccaact ggccaagacc      420
tgccctgtgc agctgtgggt tgattccaca cccccgcccg gcacccgcgt ccgcgccatg      480
gccatctaca agcagtcaca gcaatgacg gaggttgtga ggcgctgccc ccacatgag      540
cgctgctcag atagcgatgg tctggcccct cctcagcatc ttatccgagt ggaaggaaat      600
ttgcgtgtgg agtatttga tgacagaaac acttttcgac atagtgtggt ggtgcectat      660
gagcgcgctg aggttggctc tgactgtacc accatccact acaactacat gtgtaacagt      720
tcctgcatgg gcggcatgaa ccggaggccc atcctcacca tcatcacact ggaagactcc      780
agtgtgaatc tactgggacg gaacagcttt gaggtgcgtg tttgtgcctg tcctgggaga      840
gaccggcgca cagaggaaga gaatctccgc aagaaagggg agcctcacca cgagctgccc      900
ccaggagca ctaagcgagc actgcccaac aacaccagct cctctcccca gccaaagaag      960
aaaccactgg atggaagaata tttcacccct cagatccgtg ggcgtgagcg cttcgagatg      1020
ttccgagagc tgaatgaggc cttggaactc aaggatgccc aggctgggaa ggagccaggg      1080
gggagcaggg ctactccag ccacctgaag tccaaaaagg gtcagtctac ctcccgccat      1140
aaaaaactca tgttcaagac agaaggcct gactcagact ga      1182

```

<210> 2

<211> 7904

<212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(7904)  
 <223> Variant HPV16

<400> 2  
 actacaataa ttcatgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcgggttgaa ccgaaaccgg 60  
 ttagtataaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacca 120  
 ggagcgaccc agaaagttac cacagttatg cacagagctg caaacaacta tacatgatat 180  
 aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggtat atgactttgc 240  
 ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg 300  
 tttaaagttt tattctaaaa ttagttagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaa 360  
 aacattagaa cagcaatata acaaaccgtt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg 420  
 tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca 480  
 taatataagg ggtcgggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg 540  
 tagagaaacc cagctgtaat catgcatgga gatacaccta cattgcatga atatagtta 600  
 gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tgttatgagc aattaaatga cagctcagag 660  
 gaggagatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat 720  
 attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgottcggg tgtgcgtaca aagcacacac 780  
 gtagacattc gtactttgga agacctgtta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc 840  
 tgttctcaga aaccataatc taccatggct gatcctgcag gtaccaatgg ggaagagggg 900  
 acgggatgta atggatgggt ttatgtagag gctgtagtgg aaaaaaaaaa aggggatgct 960  
 atatcagatg acgagaacga aaatgacagt gatacagggt aagattttgt agattttata 1020  
 gtaaagtata atgattatct aacacaggca gaaacagaga cagcacatgc gttgtttact 1080  
 gcacaggaag caaaacaaca tagagatgca gtaacaggtt taaaacgaaa gtatttggta 1140  
 gtccacttag tgatattagt ggatgtgtag acaataatat tagtcctaga ttaaaagcta 1200  
 tatgtataga aaaacaaagt agagctgcaa aaaggagatt atttgaaagc gaagacagcg 1260  
 ggtatggcaa tactgaagtg gaaactcagc agatgttaca ggtagaaggg cgccatgaga 1320  
 ctgaaacacc atgtagtcag tatagtgggt gaagtggggg tggttgcagt cagtacagta 1380  
 gtggaagtgg gggagagggg gttagtgaac gacacactat atgccaaaca ccacttaca 1440  
 atatttttaa tgtactaaaa actagtaatg caaaggcagc aatgttagca aaatttaaag 1500  
 agttatacgg ggtgagtttt tcagaattag taagaccatt taaaagtaat aaatcaacgt 1560  
 gttgcgattg gtgtattgct gcatttggac ttacacccag tatagctgac agtataaaaa 1620  
 cactattaca acaatttggc ttatatttac acattcaaag tttagcatgt tcatggggaa 1680  
 tggttgtggt actattagta agatataaat gtggaaaaaa tagagaaaca attgaaaaat 1740  
 tgctgtctaa actattatgt gtgtctccaa tgtgtatgat gatagagcct ccaaaattgc 1800  
 gtagtacagc agcagcatta tatttggtata aaacaggtat atcaaatatt agtgaagtgt 1860  
 atggagacac gccagaatgg atacaaagac aaacagtatt acaacatagt tttaatgatt 1920  
 gtacatttga attatcacag atggtacaat gggcctacga taatgacata gtagacgata 1980  
 gtgaaattgc atataaatat gcacaattgg cagacactaa tagtaatgca agtgcctttc 2040  
 taaaaagtaa ttcacaggca aaaattgtta aggattgtgc aacaatgtgt agacattata 2100  
 aacgagcaga aaaaaaaca atgagtatga gtcaatggat aaaatataga tgtgataggg 2160  
 tagatgatgg aggtgattgg aagcaaatgt ttatgttttt aagggtatcaa ggtgtagagt 2220  
 ttatgtcatt tttaactgca ttaaaaagat ttttgcaagg catacctaaa aaaaattgca 2280  
 tattactata tgggtgcagct aacacaggta aatcattatt tggtagatgt ttaatgaaat 2340  
 ttctgcaagg gtctgtaata tgttttgtaa attctaaaag ccatttttgg ttacaaccat 2400  
 tagcagatgc caaaataggt atgttagatg atgtacagat gccctgttgg aactacatag 2460  
 atgacaattt aagaaatgca ttggatggaa atttagtttc tatggatgta aagcatagac 2520  
 cattggtaca actaaaatgc cctccattat taattacatc taacattaat gctggtagac 2580  
 attctaggtg gccttattta cataatagat tgggtgggtt tacatttcct aatgagtttc 2640  
 ctttgacga aaacggaaat ccagtgtatg agcttaatga taagaactgg aaatcctttt 2700  
 tctcaaggac gtggtccaga ttaagtttgc acgaggacga ggacaaggaa aacgatggag 2760  
 actctttgcc aacgtttaaa tgtgtgtcag gacaaaatac taacacatta tgaaaatgat 2820  
 agtacagacc tacgtgacca tatagactat tggaaacaca tgcgcctaga atgtgtctatt 2880  
 tattacaagg ccagagaaat gggattttaa catattaacc accaagtggg gccaacactg 2940  
 gctgtatcaa agaataaagc attacaagca attgaactgc aactaacgtt agaaacaata 3000  
 tataactcac aatatagtaa tgaaaagtgg acattacaag acgttagcct tgaagtgtat 3060  
 ttaactgcac caacaggatg tataaaaaaa catggatata cagtggaggt gcagtttgat 3120  
 ggagacatat gcaatacaat gcattataca aactggacac atatatatat ttgtgaagaa 3180  
 gcatcagtaa ctgtggtaga gggccaagtt gactattatg gtttatatta tgttcatgaa 3240

ggaatacga	catatttt	gcagtttaa	gatgatgc	aaaaatat	taaaaata	3300
gtatggga	ttcatg	tggtcagg	atattatg	ctacatct	gtttagca	3360
aacgaagt	cctctc	aattattag	cagcactt	ccaaccac	cgccgcga	3420
cataccaa	ccgtcg	gggcaccga	gaaacaca	cgactatc	gcgacca	3480
tcagagcc	acaccg	cccctgcc	accactaa	tgttgcac	agactcag	3540
gacagtgc	caatcct	tgcattta	agctcac	aaggacgg	taactgta	3600
agtaacac	cacccat	acatttaa	ggatgat	atacttta	atgttta	3660
tatagatt	aaaagc	tacattgt	actgcagt	cgtctaca	gcattgga	3720
ggacataa	taaaaca	aagtgc	gttacact	catatgat	tgaatgg	3780
cgtgacca	ttttgt	agttaaa	ccaaaaa	ttacagt	tactggat	3840
atgtctat	gacaaat	gatactgc	ccacaac	actggcgt	ttttgtct	3900
gctttgtg	ctttgtg	tctgcct	aatacgt	ctgctttg	ctgtgtct	3960
atacacat	ttaataa	tggtatt	attgtgg	acagcag	ctgcgttt	4020
gtgtttat	gtatat	tatttgt	tatacca	ttttaata	atacacat	4080
acgttttt	attacata	gtatatg	ataatga	tgttacat	aattgttg	4140
taccataa	tactatt	tcttttt	ttcatata	aatttttt	tttgttgt	4200
tgtttgtt	ttaataa	gttatt	aacaatg	cacaaac	ctgcaaac	4260
cacaaacg	gcacggt	cccaact	taaaac	aaacagg	gtacatgt	4320
acctgac	ataccta	ttgaagg	aactatt	gaacaa	tacaatat	4380
aagtatgg	gtatttt	gtgggt	aattgga	gggtcgg	caggcgga	4440
cactgggt	attccatt	gaacagg	tcccacg	acagata	ttgtcctg	4500
aagacccc	ttaacag	atcctgt	cccttct	ccttctat	tttcttt	4560
ggaagaa	agttttt	atgctgt	accaac	gtaccttc	ttcccc	4620
tgtatcag	tttagta	ctacttc	tgatacc	cctgctat	tagatatt	4680
taatactg	actactg	ctacaca	taatccc	ttcactg	catctgt	4740
gcagcctc	acacctg	aaactgg	gcatttt	ctttcat	ccactatt	4800
tacacata	tatgaag	ttcctat	tacattt	gttagcac	acccta	4860
agtaact	agcacac	taccagg	tcgccc	gcacgc	gattata	4920
tcgcaca	caacagg	aagtgtg	ccctgct	gtaacc	ccactaa	4980
tattacat	gataatc	catatga	tatagat	gataata	tatatatt	5040
tagtaat	aatagta	atatagt	agatcct	tttttgg	tagttgt	5100
acatagg	gcattaa	ctaggcg	tggtatt	tacagta	ttggtaa	5160
acaaacac	cgtactc	gtggaaa	tataggt	aaggtac	attattat	5220
tttaagt	attgatc	cagaaga	agaatta	actataa	cttctaca	5280
tactacc	tcacatg	cctcac	ttctatt	aatggat	atgatatt	5340
tgcatgat	tttatt	atacttc	aaccccg	ccatctg	cctctac	5400
tttatcag	tatattc	caaatac	aattcct	gggtgtg	acaatat	5460
tttagtat	ggtcctg	taccatta	tataact	caagctc	cattaatt	5520
tatagttc	gggtctc	aatatac	tattgtg	gcaggtg	tttattt	5580
tcctagt	tacatgt	gaaaacg	taaacgt	ccatatt	tttcag	5640
ctctttg	gcctagt	gccactg	acttgcc	tgtccc	tctaagg	5700
taagcacg	tgaatat	gcacgc	acatat	tcatgc	acatcc	5760
tacttgca	tggacat	tattttc	taaaaa	taacaat	aaaatatt	5820
ttcctaa	atcagg	caatac	tatttag	acattta	gacccca	5880
agtttgg	tcctgac	tcatttt	atccaga	acagcgg	gtttggg	5940
gtgtagg	tgaggta	cgtggtc	cattagg	gggcatt	ggccatc	6000
tattaaat	attggat	acagaaa	ctagtgc	tgcagca	gcaggtg	6060
ataataga	atgtatat	atggatt	aacaa	atttgtt	attgggt	6120
aaccacct	agggga	tggggca	gatcccc	taccaat	gcagtaa	6180
caggtgat	tccacc	gagtta	acacagt	tcaggat	gatatgg	6240
atactgg	tgggtc	gacttta	cattaca	taacaaa	gaagttc	6300
tggtat	tacatct	tgcaaat	cagatt	taaaatg	tcagaac	6360
atggcg	cttatt	tatttac	gggaaca	gtttgtt	catttatt	6420
atagggt	tactgtt	gaaaatg	cacagat	atacatt	ggctctg	6480
ctactg	tttagc	tcaaatt	ttcctac	tagtggt	atggtt	6540
ctgatg	aaacct	ctatttg	ggttaca	agcacag	cacaata	6600
gcatttg	gggtaa	ctatttg	ctgttgt	tactaca	agtacaa	6660
tgtcatt	tgctgcc	tctactt	aaactac	taaaaat	aacttta	6720
agtacct	acatggg	gaatatg	tacagtt	ttttcaa	tgcaaaa	6780
ccttaact	agacgtt	acatacat	attctat	ttccact	ttggagg	6840
ggaatttt	tctaca	ccccagg	gcacact	agatact	aggtttg	6900

```

cccaggcaat tgcttgtcaa aaacatacac ctccagcacc taaagaagat gatccccctta 6960
aaaaatacac tttttgggaa gtaaatttta aggaaaagtt ttctgcagac ctagatcagt 7020
ttccttttagg acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaacca aaattttacat 7080
taggaaaacg aaaagctaca ccaccacct catctacctc tacaactgct aaacgcaaaa 7140
aacgtaagct gtaagtattg tatgtatgtt gaattagtgt tgtttgttgt gtatatgttt 7200
gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaataatta agttgtatgt gtgtttgtat gtatggtata 7260
ataaacacgt gtgtatgtgt ttttaaatgc ttgtgtaact attgtgtcat gcaacataaa 7320
taaacttatt gtttcaacac ctactaattg tgttgtgggt attcattgta tataaactat 7380
at ttgtctaca tcctgttttt gttttatata tactatattt tgtagcgcca ggccccattt 7440
gtagcttcaa ccgaattcgg ttgcatgctt tttggcacia aatgtgtttt tttaaatagt 7500
tctatgtcag caactatggt ttaaacttgt acgtttcctg cttgccatgc gtgccaaatc 7560
cctgttttcc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gttttttaca ctgcactatg 7620
tgcaactact gaatcactat gtacattgtg tcatataaaa taaatcacta tgcgccaacg 7680
ccttacatac cgctgttagg cacatatatt tggcttgttt taactaacct aattgcatat 7740
ttggcataag gttttaaact ctaaggccaa ctaaagtgtc ccctagttca tacatgaact 7800
gtgtaaaggt tagtcataca ttgttcattt gtaaaactgc acatgggtgt gtgcaaaccg 7860
at ttgtgggt acacattttac aagcaactta tataataata ctaa 7904

```

```

<210> 3
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin sens de PML-rare

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thymine ajoutés

```

```

<400> 3
caugucaugu gucacauuc tt 22

```

```

<210> 4
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin anti-sens de PML-rare

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thymine ajoutés

```

```

<400> 4
gagaugugac acaugacaug tt 22

```

```

<210> 5
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin sens PLM-rare

```

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 5  
ggggaggcag ccuugagac tt

22

<210> 6  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> brin anti-sens PML-rare

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> Résidus thimine ajoutés

<400> 6  
gucucaagg cugccuccc tt

22

<210> 7  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 7  
augugaagc agaccaaaga att

23

<210> 8  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 8  
uucuuugguc ugcauucaca utt

23

<210> 9  
<211> 22

<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 9  
caugucaugu gucacaucuc tt

22

<210> 10  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 10  
gagaugugac acaugacaug tt

22

<210> 11  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 11  
caugugacca ugaggaaaug att

23

<210> 12  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)



<223> résidus Thimine ajoutés

<400> 12

ucauuuccuc auggucacau gtt

23

<210> 13

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(21)

<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>

<221> misc\_feature

<222> (22)..(23)

<223> résidus thimine ajoutés

<400> 13

gauagcaaug acgaugcgu att

23

<210> 14

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(21)

<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>

<221> misc\_feature

<222> (22)..(23)

<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<400> 14

uacgcuaucg ucauugcuau ctt

23

<210> 15

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(21)

<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain

<220>

<221> misc\_feature

<222> (22)..(23)

<223> residus thimine ajoutés

<400> 15

gacucagcug ccccauccac gtt

23

<210> 16

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 16  
cguggauggg gcagcugagu ctt 23

<210> 17  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 17  
gauagcaaug acgaaugcgu att 23

<210> 18  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (22)..(23)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 18  
uacgcuaucg ucauugcuau ctt 23

<210> 19  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> Séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8  
77A

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> residus thimine ajoutés

9/26

<400> 19  
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 20  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8  
77A

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 20  
gucaaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 21  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain sauvage (sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> residus thimine ajoutés

<400> 21  
gcaugaaccg gagggccaut t 21

<210> 22  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 22  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 23  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature

10/26

<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)  
(sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 23  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 24  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)  
(antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 24  
augggccucc agucaugct t 21

<210> 25  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)  
(sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 25  
ucaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 26  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)  
(antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)

<223> résidus thimine ajoutés

<400> 26

augggccucc agucaugat t

21

<210> 27

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du E6 de HPV (sens)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)

<223> résidus thimine ajoutés

<400> 27

ccacaguuau gcacagagct t

21

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(18)

<223> séquence issue du E6 de HPV (antisens)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (19)..(20)

<223> résidus thimine ajoutés

<400> 28

gcucugugca uaacuuggtt

20

<210> 29

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(22)

<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)

<400> 29

gcaagctgac cctgaagttc at

22

<210> 30

<211> 22

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(22)

<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin anti-sens)

<400> 30

gaacuucagg gucagcuugc cg

22

<210> 31  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 31  
caugucaugu gucacauuc tt

22

<210> 32  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 32  
gagaugagac acaugacaug tt

22

<210> 33  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 33  
gcatcagttc gcttttgact t

21

<210> 34  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 34  
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 35  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(21)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)  
s)

<400> 35  
gtcaaaaagcg aactgatgct t 21

<210> 36  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)  
s)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 36  
gucaaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 37  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)  
s)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 37  
guucggucug cuuacacuat t 21

<210> 38  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 38  
uaguguaagc agaccgaact t 21  
  
<210> 39  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> residus thimine ajoutés  
  
<400> 39  
gcaugaaccg gaggcccaut t 21  
  
<210> 40  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 40  
augggccucc gguucaugct t 21  
  
<210> 41  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 41



gcaugaaccg gaggcccaut t

21

<210> 42  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens).

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 42  
augggccucc gguucaugct t

21

<210> 43  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 43  
gcaugaaccg gaggcccaut t

21

<210> 44  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issu du gène p53 humain muté (brin antisens).

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 44  
augggccucc gguucaugct t

21

<210> 45  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 45  
gcatgaaccg gaggccatt t 21

<210> 46  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 46  
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 47  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 47  
gcaugaaccg gaggccaut t 21

<210> 48  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(20)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (21)..(22)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 48  
atgggcutc cgttcatgc tt 22

<210> 49

<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 49  
gcaugaacug gaggcccaut t 21  
  
<210> 50  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens).  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 50  
augggccucc aguucaugct t 21  
  
<210> 51  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés  
  
<400> 51  
gcaugaacug gaggcccaut t 21  
  
<210> 52  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)  
  
<220>  
<221> misc\_feature

<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 52  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 53  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin isens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 53  
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 54  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 54  
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 55  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (20)..(21)  
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 55  
gcatgaactg gaggccatt t 21

<210> 56  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 56
augggccucc agucaugct t 21

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 57
gcatgaactg gaggcccatt t 21

<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 58
augggccucc agucaugct t 21

<210> 59
<211> 3933
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3933)
<223> Homo sapiens hypoxia-inducible factor 1 sous-unité alpha. (HIF-1
alpha)

<400> 59
cacgaggcag cactctcttc gtcgcttcgg ccagtgtgtc gggctgggcc ctgacaagcc 60
acctgaggag aggctcggag ccgggcccg accccggcga ttgccgcccg cttctctcta 120
gtctcacgag gggtttccc cctcgaccc ccacctctgg acttgccctt cttctcttc 180

```

tccgcgtgtg	gagggagcca	gcgcttaggc	cggagcgagc	ctggggggccg	cccgcctga	240
agacatcgcg	gggaccgatt	caccatggag	ggcgccggcg	gcgcgaacga	caagaaaaag	300
ataagtctcg	aacgtcgaaa	agaaaagctc	cgagatgcag	ccagatctcg	gcgaagttaa	360
gaatctgaag	ttttttatga	cgttgctcat	cagttgccac	ttccacataa	tgtgagttcg	420
catcttgata	aggcctctgt	gatgaggctt	accatcagct	atttgcgtgt	gaggaaactt	480
ctggatgctg	gtgatttggg	tattgaagat	gacatgaaag	cacagatgaa	ttgcttttat	540
ttgaaagcct	tggatggttt	tgttatgggt	ctcacagatg	atggtgacat	gatttacatt	600
tctgataatg	tgaacaaata	catgggatta	actcagtttg	aactaactgg	acacagtgtg	660
tttgatttta	ctcatccatg	tgaccatgag	gaaatgagag	aaatgcttac	acacagaaat	720
ggccttggtg	aaaagggtaa	agaacaaaac	acacagcgaa	gcttttttct	cagaatgaag	780
tgtaccctaa	ctagccgagg	aagaactatg	aacataaagt	ctgcaacatg	gaaggtattg	840
cactgcacag	gccacattca	cgtatatgat	accaacagta	accaacctca	gtgtgggtat	900
aagaaaccac	ctatgacctg	cttggtgctg	atttgtgaac	ccattcctca	cccatcaaat	960
attgaaattc	ctttagatag	caagactttc	ctcagtcgac	acagcctgga	tatgaaattt	1020
tcttattgtg	atgaaagaat	taccgaattg	atgggatatg	agccagaaga	acttttaggc	1080
cgctcaattt	atgaatatta	tcatgctttg	gactctgac	atctgaccaa	aactcatcat	1140
gatatgttta	ctaaaggaca	agtcaccaca	ggacagtaca	ggatgcttgc	caaaagaggt	1200
ggatatgtct	gggttgaaac	tcaagcaact	gtcatatata	acaccaagaa	ttctcaacca	1260
cagtgcattg	tatgtgtgaa	ttacgttggt	agtggatatta	ttcagcacga	cttgattttc	1320
tcccttcaac	aaacagaatg	tgctcctaaa	ccggttgaat	cttcagatat	gaaaatgact	1380
cagctattca	ccaaaagttg	atcagaagat	acaagtagcc	tctttgacaa	acttaagaag	1440
gaacctgatg	cttttaacttt	gctggcccca	gccgtggag	acacaatcat	atctttagat	1500
tttggcagca	acgacacaga	aactgatgac	cgcaacttgc	aggaagtacc	attatataat	1560
gatgtaatgc	tccctcacc	caacgaaaaa	ttacagaata	taaatttggc	aatgtctcca	1620
ttaccaccgc	ctgaaacgcc	aaagccactt	cgaagtagtg	ctgaccctgc	actcaatcaa	1680
gaagttgcat	taaaattaga	accaaattcca	gagtcactgg	aactttcttt	taccatgccc	1740
cagattcagg	atcagacacc	tagtccttcc	gatggaagca	ctagacaaag	ttcacctgag	1800
cctaatagtc	ccagtgaata	ttgtttttat	gtggatagtg	atatggtcaa	tgaattcaag	1860
ttggaattgg	tagaaaaact	ttttgctgaa	gacacagaag	caaagaaccc	attttctact	1920
caggacacag	atttagacct	ggagatgtta	gtccctata	tcccaatgga	tgactgacttc	1980
cagttacggt	ccttcgatca	gttgtcacca	ttagaagaag	gttccgcaag	ccctgaaagc	2040
gcaagtcttc	aaagcacagt	tacagtattc	cagcagactc	aaatacaaga	acctactgct	2100
aatgccacca	ctaccactgc	caccactgat	gaattaaaaa	cagtgaacaa	agaccgtatg	2160
gaagacatta	aaatattgat	tgcactctcca	tctcctaccc	acatacataa	agaaactact	2220
agtgccacat	catcaccata	tagagatact	caaagtcgga	cagcctcacc	aaacagagca	2280
ggaaaaggag	tcatagaaca	gacagaaaaa	tctcatccaa	gaagccctaa	cgtgttatct	2340
gtcgctttga	gtcaaagaac	tacagttcct	gaggaagaac	taaatccaaa	gatactagct	2400
ttgcagaatg	ctcagagaaa	gcgaaaaatg	gaacatgatg	gttcactttt	tcaagcagta	2460
ggaatttgaa	cattattaca	gcagccagac	gatcatgcag	ctactacatc	actttcttgg	2520
aaacgtgtaa	aaggatgcaa	atctagttaa	cagaatggaa	tggagcaaaa	gacaattatt	2580
ttaataccct	ctgattttagc	atgtagactg	ctggggcaat	caatggatga	aagtggatta	2640
ccacagctga	ccagttatga	ttgtgaagtt	aatgtctcta	tacaaggcag	cagaaacctt	2700
ctgcagggtg	aagaattact	cagagctttg	gatcaagtta	actgagcttt	ttcttaattt	2760
catctctttt	tttgacact	ggtggctcac	tacctaaagc	agtctattta	tattttctac	2820
atctaatttt	agaagcctgg	ctacaatact	gcacaaactt	ggttagttca	atttttgatc	2880
ccctttctac	ttaattttaca	ttaatgctct	tttttagtat	gttctttaat	gctggatcac	2940
agacagctca	ttttctcagt	tttttggtat	ttaaaccatt	gcattgcagt	agcatcattt	3000
taaaaaatgc	acctttttat	ttattttatt	ttggctaggg	agtttatccc	tttttcgaat	3060
tatttttaag	aagatgccaa	tataattttt	gtaagaaggc	agtaaccttt	catcatgac	3120
ataggcagtt	gaaaaatttt	tacacctttt	ttttcacatt	ttacataaat	aataatgctt	3180
tgccagcagt	acgtggtagc	cacaattgca	caatatattt	tcttaaaaaa	taccagcagt	3240
tactcatgga	atatattctg	cgttttataaa	actagttttt	aagaagaaat	tttttttggc	3300
ctatgaaatt	gttaaacctg	gaacatgaca	ttgttaataa	tataataatg	attcttaaat	3360
gctgtatggt	ttattatttt	aatgggttaa	gccatttaca	taatatagaa	agatatgcat	3420
atatctagaa	ggtatgtggc	atttattttg	ataaaattct	caattcagag	aaatcatctg	3480
atgtttctat	agtcactttg	ccagctcaaa	agaaaacaat	accctatgta	gttgtggaag	3540
tttatgctaa	tattgtgtaa	ctgatattaa	acctaaatgt	tctgcctacc	ctgttggtat	3600
aaagatattt	tgagcagact	gtaaacaaga	aaaaaaaaat	catgcattct	tagcaaaatt	3660
gcctagtatg	ttaatttgct	caaaatacaa	tgtttgat	tatgcacttt	gtcgctatta	3720
acatcctttt	tttcatgtag	atttcaataa	ttgagtaatt	ttagaagcat	tatttttagga	3780
atatatagtt	gtcacagtaa	atatcttggt	ttttctatgt	acattgtaca	aatttttcat	3840

tccttttggct ctttgtgggt ggatctaaca ctaactgtat tgttttggta catcaaataa 3900  
acatcttctg tggaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 3933

<210> 60  
<211> 3166  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(3166)  
<223> VEGF A humain

<400> 60  
aagagctcca gagagaagtc gaggaagaga gagacggggt cagagagagc gcgcggggcgt 60  
gcgagcagcg aaagcgacag gggcaaaagt agtgacctgc ttttgggggt gaccgccgga 120  
gcgcggcgtg agccctcccc cttgggatcc cgcagctgac cagtcgcgct gacggacaga 180  
cagacagaca ccgccccag cccagttac cacctctctc ccggccggcg gcggacagt 240  
gacgcggcgg cgagccggcg gcagggggcg gagcccgccc ccggaggcgg ggtggagggg 300  
gtcggagctc gcggcgctgc actgaaactt ttcgtccaac ttctgggctg ttctcgcttc 360  
ggaggagccg tgggtccgcg gggggaagcc gagccgagcg gagccgcgag aagtgttagc 420  
tcgggcccgg aggagccgca gccggaggag ggggaggagg aagaagagaa ggaagaggag 480  
agggggccgc agtggcgact cggcgctcgg aagccgggct catggacggg tgaggcggcg 540  
gtgtgcgcag acagtgtctc agcgcgcgcg ctccccagcc ctggcccgcc ctcgggccgg 600  
gaggaagagt agctcgccga ggcgcggagg cctccgaaac catgaacttt ctgctgtctt 660  
gagggacgcg agccgcgcgc cccggtcggg cctccgaaac catgaacttt ctgctgtctt 720  
gggtgcattg gagccttgcc ttgctgtctt acctccacca tgccaagtgg tcccaggctg 780  
cacccatggc agaaggagga gggcagaatc atcaccgaat ggtgaagttc atggatgtct 840  
atcagcgcag ctactgccat ccaatcgaga ccctgggtgga catcttccag gattaccctg 900  
atgagatcga gtacatcttc aagccatcct gtgtgcccct gatgcgatgc ggggctgtgc 960  
ccaatgacga gggcctggag tgtgtgcccc ctgaggagtc caacatcacc atgcagatta 1020  
tgccgatcaa acctcaccaa ggccagcaca taggagagat gagcttccca cagcacaaca 1080  
aatgtgaatg cagaccaaag aaagatagag caagacaaga aaatccctgt gggccttgct 1140  
cagagcggag aaagcatttg tttgtacaag atccgcagac gtgtaaatgt tcctgcaaaa 1200  
acacacactc gcgttgcaag gcgaggcagc ttgagttaaa cgaacgtact tgcagatgtg 1260  
acaagccgag gcggtgagcc gggcaggagg aaggagcctc cctcagggtt tcgggaacca 1320  
gatctctctc caggaaagac tgatacagaa cgatcgatac agaaaccacg ctgccgccac 1380  
cacaccatca ccatcgacag aacagtcctt aatccagaaa cctgaaatga aggaagagga 1440  
gactctgcgc agagcacttt ggggtccggag ggcgagactc cggcggaagc attcccgggc 1500  
gggtgaccca gcacggtccc tcttgggaatt ggattcgcca ttttattttt cttgctgcta 1560  
aatcaccgag cccggaagat tagagagttt tatttctggg attcctgtag acacacccac 1620  
ccacatacat acatttatat atatatatat tatatatata taaaaataaa tatctctatt 1680  
ttatatatat aaaatatata tattcttttt ttaaattaac agtgctaatt ttattgggtg 1740  
cttactgga tgtatttgac tgtgtgggac ttgagttggg aggggaatgt tcccactcag 1800  
atcctgacag ggaagaggag gagatgagag actctggcat gatctttttt ttgtcccact 1860  
tgggtggggcc agggctctct cccctgcccc agaattgtga agggcagggc atgggggcaa 1920  
atatgaccca gttttgggaa caccgacaaa ccagccctg gcgctgagcc tctctacccc 1980  
aggtcagacg gacagaaaag caaatcacag gttccgggat gaggacaccg gctctgacca 2040  
ggagtttggg gagcttcagg acattgctgt gctttgggga ttccctccac atgctgcacg 2100  
cgcatctcgc ccccaggggc actgcctgga agattcagga gcctggggcg ccttcgctta 2160  
ctctcacctg cttctgagtt gccaggagg ccactggcag atgtcccggc gaagagaaga 2220  
gacacattgt ttggaagaagc agcccatgac agcgcctct cctgggactc gccctcatcc 2280  
tcttctgct ccccttctct ggggtgcagc taaaaggacc tatgtcctca caccattgaa 2340  
accactagtt ctgtccccc aggaaacctg gttgtgtgtg tgtgagtggt tgaccttct 2400  
ccatcccctg gtccttccct tcccttccc aggcacagag agacagggca ggatccacgt 2460  
gccattgtg gaggcagaga aaagagaaaag tgttttatat acgggtactta ttaatatcc 2520  
ctttttaatt agaaattaga acagttaatt taattaaaga gtagggtttt ttttcagtat 2580  
tcttggttaa tatttaattt caactattta tgagatgtat cttttgctct ctcttgctct 2640  
cttatttgta ccggtttttg tatataaaat tcatgtttcc aatctctctc tccctgateg 2700  
gtgacagtca ctagcttate ttgaacagat atttaatttt gctaacactc agctctgccc 2760  
tccccgatcc cctggctccc cagcacacat tcctttgaaa gaggggttca atatacatct 2820  
acatactata tatatatagg gcaacttgta tttgtgtgta tatatatata tatatgttta 2880

tgtatatatg	tgatcctgaa	aaaataaaca	tcgctattct	gttttttata	tggttcaaacc	2940
aaacaagaaa	aaatagagaa	ttctacatac	taaatctctc	tcctttttta	attttaatat	3000
ttgttatcat	ttatttattg	gtgctactgt	ttatccgtaa	taattgtggg	gaaaagatat	3060
taacatcacg	tctttgtctc	tagtgcagtt	tttcgagata	ttccgtagta	catattttatt	3120
tttaaacaac	gacaaagaaa	tacagatata	tcttaaaaaa	aaaaaa		3166

<210> 61  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(17)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 61  
 gaggtgcgtg tttgtgc 17

<210> 62  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 62  
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 63  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 63  
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 64  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)  
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 64  
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 65  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(19)



<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 65

ctgcatgggc ggcataaac

19

<210> 66

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 66

tgggagagac cggcgacaca

19

<210> 67

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 67

tgtgaggcac tgccccac

19

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(20)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 68

taacagttcc tgcatgggag

20

<210> 69

<211> 17

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(17)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r273h

<400> 69

gaggtgcatg tttgtgc

17

<210> 70

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248q

<400> 70  
gcatgaacca gaggcccat 19

<210> 71  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(18)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248w

<400> 71  
gcatgaactg gaggccat 18

<210> 72  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r249s

<400> 72  
gcatgaaccg gagtcccat 19

<210> 73  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation g245s

<400> 73  
ctgcatgggc agcatgaac 19

<210> 74  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r282w

<400> 74  
tgggagagac tggcgaca 19

<210> 75  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(19)  
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r175h

<400> 75  
tgtgaggcgc tgccccac

19

<210> 76

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(20)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation c242s

<400> 76

taacagttcc tccatgggcg

20

<210> 77

<211> 3231

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)..(3231)

<223> séquence codant pour le récepteur aux androgènes humain.

<400> 77

agctagctgc	agcgactacc	gcatcatcac	agcctgttga	actcttctga	gcaagagaag	60
gggaggcggg	gtaagggaag	taggtggaag	attcagccaa	gctcaaggat	ggaagtgcag	120
ttagggctgg	gaagggtcta	ccctcggccg	ccgtccaaga	cctaccgagg	agctttccag	180
aatctgttcc	agagcgctccg	cgaagtgatc	cagaaccggg	gccccaggca	cccagaggcc	240
gcgagcgcag	cacctcccgg	cgccagtgtg	ctgctgctgc	agcagcagca	gcagcagcag	300
cagcagcagc	agcagcagca	gcagcaagag	actagcccca	ggcagcagca	gcagcagcag	360
ggtgaggatg	gttctcccca	agcccatcgt	agaggcccca	caggctacct	ggtcctggat	420
gaggaacagc	aaccttcaca	gccgcagtcg	gccctggagt	gccaccccca	gagaggttgc	480
gtcccagagc	ctggagccgc	cgtggccgcc	agcaaggggc	tgccgcagca	gctgccagca	540
cctccggacg	aggatgactc	agctgcccc	tccacgttgt	ccctgctggc	ccccactttc	600
cccggcttaa	gcagctgctc	cgctgacctt	aaagacatcc	tgagcgaggc	cagcaccatg	660
caactccttc	gcgaacagca	gcaggaagca	gtatccgaag	gcagcagcag	cgggagagcg	720
agggaggcct	cgggggctcc	cacttcctcc	aaggacaatt	acttaggggg	cacttcgacc	780
atttctgaca	acgccaaagga	gttgtgtaag	gcagtgtcgg	tgtccatggg	cctgggtgtg	840
gaggcggttg	agcatctgag	tccaggggaa	cagcttcggg	gggattgcat	gtacgcccc	900
cttttgggag	ttccacccgc	tgtgcgtccc	actccttgtg	ccccattggc	cgaatgcaaa	960
ggttctctgc	tagacgacag	cgcaggcaag	agcactgaag	atactgctga	gtattcccct	1020
ttcaaggag	gttacaccaa	agggctagaa	ggcgagagcc	taggtgtctc	tggcagcgct	1080
gcagcaggga	gctccgggac	acttgaactg	ccgtctaccc	tgtctctcta	caagtccgga	1140
gcactggacg	aggcagctgc	gtaccagagt	cgcgactact	acaactttcc	actggctctg	1200
gccggaccgc	cgcctccctc	gcccctccc	catccccacg	ctcgcatcaa	gctggagaac	1260
ccgctggact	acggcagcgc	ctgggcggct	gcggcgcgcg	agtgcgcta	tggggacctg	1320
gcgagcctgc	atggcgcggg	tgacgcggga	cccgtttctg	ggtcacccctc	agccgcgcgt	1380
tcctcatcct	ggcacactct	cttcacagcc	gaagaaggcc	agttgtatgg	accgtgtggt	1440
ggtggtgggg	gtggtggcgg	cggcgcgcg	ggcgcgaggc	gcggcgaggc	gggagctgta	1500
gccccctacg	gctacactcg	gccccctcag	gggctggcgg	gccaggaaag	cgacttcacc	1560
gcacctgatg	tgtggtaccc	tggcggcatg	gtgagcagag	tgccctatcc	cagtcccact	1620
tgtgtcaaaa	gcgaaatggg	cccctggatg	gatagctact	ccggacctta	cggggacatg	1680
cgtttgga	ctgccaggga	ccatgttttg	cccattgact	attactttcc	acccagaag	1740
acctgcctga	tctgtggaga	tgaagcttct	gggtgtcact	atggagctct	cacatgtgga	1800
agctgcaagg	tcttcttcaa	aagagccgct	gaagggaac	agaagtacct	gtgcgccagc	1860
agaaatgatt	gcactattga	taaattccga	aggaaaaatt	gtccatcttg	tcgtcttcgg	1920
aaatgttatg	aagcagggat	gactctggga	gcccggaaag	tgaagaaact	tggtaatctg	1980
aaactacagg	aggaaggaga	ggcttcacgc	accaccagcc	ccactgagga	gacaacccag	2040
aagctgacag	tgtcacacat	tgaaggctat	gaatgtcagc	ccatctttct	gaatgtcctg	2100

gaagccattg	agccagggtg	agtgtgtgct	ggacacgaca	acaaccagcc	cgactccttt	2160
gcagccttgc	tctctagcct	caatgaactg	ggagagagac	agcttgtaca	cgtgggtcaag	2220
tgggccaagg	ccttgccctg	cctccgcaac	ttacacgtgg	acgaccagat	ggctgtcatt	2280
cagtactcct	ggatggggct	catgggtgtt	gcatggggct	ggcgatcctt	caccaatgtc	2340
aactccagga	tgctctactt	cgcccctgat	ctgggttttca	atgagtaccg	catgcacaag	2400
tcccggatgt	acagccagtg	tgtcogaatg	aggcacctct	ctcaagagtt	tggatggctc	2460
caaatcacc	cccaggaatt	cctgtgcatg	aaagccatgc	tactcttcag	cattattcca	2520
gtggatgggc	tgaaaaatca	aaaattcctt	gatgaacttc	gaatgaacta	catcaaggaa	2580
ctcgatcgta	tcattgcatg	caaaagaaaa	aatcccacat	cctgctcaag	acgcttctac	2640
cagctcacca	agctcctgga	ctccgtgcag	cctattgcga	gagagctgca	tcagttcact	2700
tttgacctgc	taatcaagtc	acacatgggtg	agcgtggact	ttccggaaat	gatggcagag	2760
atcatctctg	tgcaagtgcc	caagatcctt	tctgggaaag	tcaagcccat	ctatttccac	2820
accagtgaa	gcattggaaa	ccctatttcc	ccaccccagc	tcatgcccc	tttcagatgt	2880
cttctgcctg	ttataactct	gcactactcc	tctgcagtgc	cttggggaat	ttcctctatt	2940
gatgtacagt	ctgtcatgaa	catgttcctg	aattctatct	gctgggcttt	ttttttctct	3000
ttctctcctt	tctttttctt	cttccctccc	tatctaacc	tcccatggca	ccttcagact	3060
ttgcttccca	ttgtggctcc	tatctgtgtt	ttgaatgggtg	ttgtatgcct	taaatctgtg	3120
atgatcctca	tatggcccag	tgtcaagttg	tgcttggtta	cacgcattctc	tgtgccagcc	3180
acacaaaccg	tttacttact	taccgcaagg	gaacttagag	agctagaatt	c	3231

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2003/040366 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C12N 15/11, A61K  
31/713, C12Q 1/68, A61P 35/00, 31/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2002/003843

(22) Date de dépôt international :  
8 novembre 2002 (08.11.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/14549 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR  
02/04474 10 avril 2002 (10.04.2002) FR

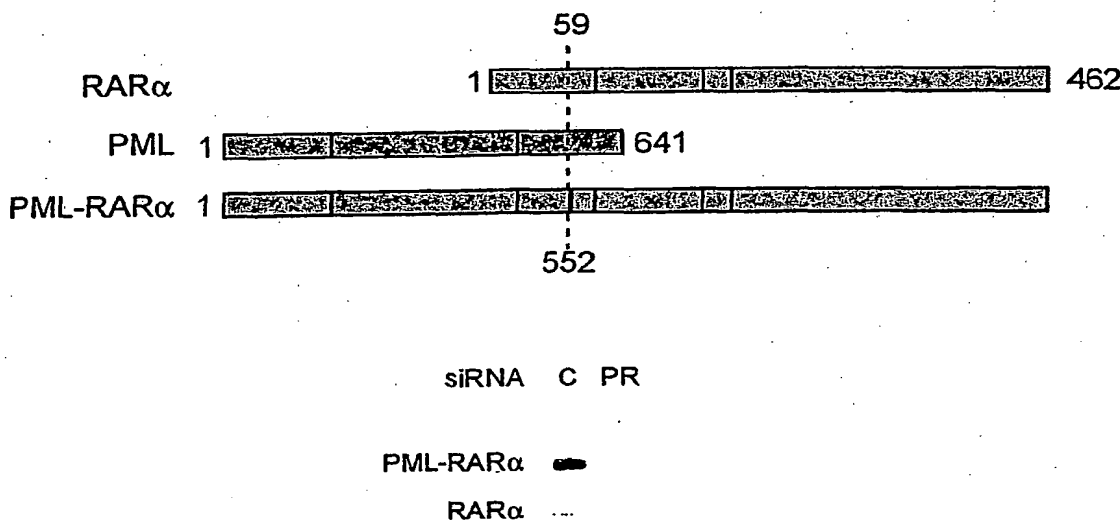
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -CNRS- [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
HAREL-BELLAN, Annick [FR/FR]; 50, boulevard Saint-Germain, F-75005 Paris (FR). AIT-SI-ALI, Slimane [FR/FR]; 36, rue de la Chapelle, F-94800 Villejuif (FR). CABON-GEORGET, Florence [FR/FR]; 85bis, rue Louise Aglaé Cretté, F-94400 Vitry sur Seine (FR). CHAUCHEREAU, Anne [FR/FR]; 40, rue de Bellevue, F-92260 Fontenay-aux-Roses (FR). DAUTRY, François [FR/FR]; 47 ter, rue Hippolyte Maindron, F-75014 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: INHIBITOR OLIGONUCLEOTIDES AND THEIR USE FOR SPECIFIC REPRESSION OF A GENE

(54) Titre : OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE



(57) Abstract: The invention concerns a double-stranded oligonucleotide characterized in that it consists of two complementary oligonucleotide sequences forming a hybrid comprising each at one of their 3' or 5' ends one to five non-matched nucleotides forming single-stranded ends overlapping from the hybrid, one of said oligonucleotide sequences being substantially complementary of a target sequence belonging to a DNA or RNA molecule to be specifically repressed. The invention also concerns the use of said oligonucleotides in pharmaceutical compositions for treating cancers.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques

[Suite sur la page suivante]



(74) Mandataire : BREESE, Pierre; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

1 juillet 2004

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement. L'invention se rapporte aussi à l'utilisation desdits oligonucléotides dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement des cancers.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03843

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12Q1/68 A61P35/00 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N A61K C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/66724 A (UNIV ZUERICH ; ZANGEMEISTER WITTKER UWE (DE); LUEDKE GERD (DE); HUESKEN) 9 November 2000 (2000-11-09) the whole document	1-15,28, 29,31
X	WO 01/75164 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ; TUSCHL THOMAS (DE); MASSACHUSETTS INST TECHN) 11 October 2001 (2001-10-11) page 14, line 3 - last line page 18, line 13 - line 27 page 45, line 16 - page 48	1-12,28, 29,31
Y	claims	1-15,28, 29,31
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2003

Date of mailing of the international search report

10. 05. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Andres, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03843

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/36646 A (EVANS MARTIN JOHN ; WIANNY FLORENCE (GB); CANCER RES CAMPAIGN TECHNOLO) 25 May 2001 (2001-05-25) page 11, line 26 - page 12, line 13 claims	1,2,14, 15,28, 29,31
X	----- ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs." GENES & DEVELOPMENT, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002206453 ISSN: 0890-9369 the whole document	1-10
X	----- ELBASHIR SAYDA M ET AL: "Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells." NATURE (LONDON), vol. 411, no. 6836, 24 May 2001 (2001-05-24), pages 494-498, XP002206451 ISSN: 0028-0836 the whole document	1-7,9, 11,12,28
X	----- ELBASHIR SAYDA M ET AL: "Knockdown of mammalian gene expression using small interfering RNAs." BIOLOGY OF THE CELL (PARIS), vol. 93, no. 3-4, October 2001 (2001-10), page 259, XP002206454 ISSN: 0248-4900 the whole document & First Joint French-German Congress on Cell Biology;Strasbourg, France; November 07-09, 2001.	1-7,9,28
A	----- WO 00/20432 A (NICKOLOFF BRIAN J ; MONIA BRETT P (US); BENNETT C FRANK (US); DEAN NIC) 13 April 2000 (2000-04-13)	
P,X	----- WO 02/055692 A (VORNLOCHER HANS-PETER ; LIMMER STEFAN (DE); RIBOPHARMA AG (DE); GEICK) 18 July 2002 (2002-07-18)  the whole document	1-3,5-7, 9,11,14, 15,28, 29,31
	----- -/--	



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03843

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	ELBASHIR, S. ET AL.: "Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNAi in Drosophila melanogaster embryo lysate." EMBO (EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY ORGANIZATION) JOURNAL, vol. 20, no. 23, 3 December 2001 (2001-12-03), pages 6877-6888, XP0002225998 ISSN: 0261-4189 the whole document	1-12
E	WO 03/070969 A (MCSWIGGEN JAMES ; BEIGELMAN LEONID (US); SIRNA THERAPEUTICS INC (US)) 28 August 2003 (2003-08-28) the whole document	1-9, 11-15, 28,29,31
T	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 2002, FUTAMI TAKASHI ET AL: "Induction of apoptosis in HeLa cells with siRNA expression vector targeted against bcl-2." XP002264267 Database accession no. NLM12903200 abstract & FUTAMI TAKASHI ET AL: "Induction of apoptosis in HeLa cells with siRNA expression vector targeted against bcl-2." NUCLEIC ACIDS RESEARCH. SUPPLEMENT (2001) 2002, no. 2, 2002, pages 251-252,	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 02/03843

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see supplementary sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-15, 28, 29, 31 (all partially)

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15, 28, 29, 31 (all partially)

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid from the BCL2 or BCL-XL family; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

2. claims: 1-15, 28, 29, 31 (all partially)

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid from the family of matrix metalloproteases or modulators thereof; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

3. claims: 1-15, 28, 29, 31 (all partially)

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of a protease (with the exception of the MMPs of point 2 above) or an inhibitor thereof; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

4. claims: 1-15, 28, 29, 31 (all partially)

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of telomerase; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

5. claims: 1-15, 28, 29, 31 (all partially)

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of a growth factor receptor; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

6. claims: 1-15, 19, 28, 29, 31 (all partially) and 26, 27

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of a hormone nuclear receptor; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

7. claims: 1-15, 28, 29, 31 (all partially)

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of a protein required for the cell cycle; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

8. claims: 1-13, 28, 29, 31, 36 (all partially) and 16

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of Hif1alpha; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

9. claims: 1-13, 28, 29, 31, 36 (all partially) and 17

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of VEGF A or a member of the family thereof; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

10. claims: 1-13, 18, 28, 29, 31, 35 (all partially) and 34

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of a viral gene, with the exception of HPV E6, or an agent associated with non-conventional infectious diseases; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

11. claims: 1-13, 19, 28, 29, 31, 35 (all partially) and 20-22, 32, 33

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid of p53 or HPV E6, or a nucleic acid that causes p53 inactivation; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

12. claims: 1-13, 28, 29, 31 (all partially) and 23-25, 30

Double-stranded oligonucleotide including one to five unpaired nucleotides at each of one of the 5' and 3' ends thereof, and complementary to a nucleic acid resulting from chromosomal translocation; composition containing same; and uses thereof in therapy, diagnostics or gene function research.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03843

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0066724	A	09-11-2000	AU 4402500 A WO 0066724 A2 EP 1181361 A2	17-11-2000 09-11-2000 27-02-2002
WO 0175164	A	11-10-2001	AU 3574402 A AU 4962201 A BR 0107536 A BR 0115814 A CA 2404890 A1 CA 2429814 A1 CZ 20031839 A3 WO 0244321 A2 EP 1309726 A2 EP 1407044 A2 HU 0302557 A2 JP 2003529374 T NO 20032464 A WO 0175164 A2 US 2003108923 A1 US 2002086356 A1	11-06-2002 15-10-2001 02-03-2004 23-03-2004 11-10-2001 06-06-2002 15-10-2003 06-06-2002 14-05-2003 14-04-2004 28-10-2003 07-10-2003 21-07-2003 11-10-2001 12-06-2003 04-07-2002
WO 0136646	A	25-05-2001	AU 1406501 A CA 2391622 A1 DE 1230375 T1 EP 1230375 A1 WO 0136646 A1 JP 2003514533 T NO 20022359 A US 2003027783 A1 ZA 200203816 A	30-05-2001 25-05-2001 09-01-2003 14-08-2002 25-05-2001 22-04-2003 18-07-2002 06-02-2003 02-01-2003
WO 0020432	A	13-04-2000	US 6172216 B1 US 6210892 B1 US 6214986 B1 AU 755515 B2 AU 6271099 A CA 2345354 A1 EP 1119579 A1 JP 2002526093 T WO 0020432 A1 US 2003191300 A1 US 2001007025 A1 US 2002049173 A1	09-01-2001 03-04-2001 10-04-2001 12-12-2002 26-04-2000 13-04-2000 01-08-2001 20-08-2002 13-04-2000 09-10-2003 05-07-2001 25-04-2002
WO 02055692	A	18-07-2002	DE 10100586 C1 CA 2432341 A1 CA 2432350 A1 WO 02055692 A2 WO 02055693 A2 EP 1349927 A2 EP 1352061 A2 US 2004001811 A1	11-04-2002 18-07-2002 18-07-2002 18-07-2002 18-07-2002 08-10-2003 15-10-2003 01-01-2004
WO 03070969	A	28-08-2003	CA 2455447 A1 CA 2455506 A1 WO 03072590 A1 WO 03072704 A2 WO 03072705 A2	12-09-2003 28-08-2003 04-09-2003 04-09-2003 04-09-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03843

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03070969 A		WO 03070983 A1	28-08-2003
		WO 03070742 A1	28-08-2003
		WO 03070881 A2	28-08-2003
		WO 03070884 A2	28-08-2003
		WO 03070885 A2	28-08-2003
		WO 03070886 A2	28-08-2003
		WO 03070743 A1	28-08-2003
		WO 03070887 A2	28-08-2003
		WO 03070888 A2	28-08-2003
		WO 03070966 A2	28-08-2003
		WO 03070744 A1	28-08-2003
		WO 03070895 A2	28-08-2003
		WO 03070896 A2	28-08-2003
		WO 03070897 A2	28-08-2003
		WO 03070968 A2	28-08-2003
		WO 03070969 A2	28-08-2003
		WO 03070903 A2	28-08-2003
		WO 03070970 A2	28-08-2003
		WO 03070910 A2	28-08-2003
		WO 03074654 A2	12-09-2003
		WO 03070750 A2	28-08-2003
		WO 03070911 A2	28-08-2003
		WO 03070912 A2	28-08-2003
		WO 03070914 A2	28-08-2003
		WO 03070193 A2	28-08-2003
		WO 03070972 A2	28-08-2003
		WO 03070917 A2	28-08-2003
		WO 03070918 A2	28-08-2003
		WO 03070197 A2	28-08-2003
		WO 03106476 A1	24-12-2003
		US 2003190635 A1	09-10-2003
		US 2003206887 A1	06-11-2003
		US 2003170891 A1	11-09-2003
		US 2004006035 A1	08-01-2004
		WO 03102131 A2	11-12-2003

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/03843

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12N15/11 A61K31/713 C12Q1/68 A61P35/00 A61P31/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12N A61K C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 00/66724 A (UNIV ZUERICH ; ZANGEMEISTER WITTKER UWE (DE); LUEDKE GERD (DE); HUESKEN) 9 novembre 2000 (2000-11-09) le document en entier	1-15,28, 29,31
X	WO 01/75164 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ; TUSCHL THOMAS (DE); MASSACHUSETTS INST TECHN) 11 octobre 2001 (2001-10-11) page 14, ligne 3 - dernière ligne page 18, ligne 13 - ligne 27 page 45, ligne 16 - page 48	1-12,28, 29,31
Y	revendications	1-15,28, 29,31

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 décembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10. 05. 2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Andres, S



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/03843

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/36646 A (EVANS MARTIN JOHN ; WIANNY FLORENCE (GB); CANCER RES CAMPAIGN TECHNOLO) 25 mai 2001 (2001-05-25) page 11, ligne 26 - page 12, ligne 13 revendications	1,2,14, 15,28, 29,31
X	----- ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs." GENES & DEVELOPMENT, vol. 15, no. 2, 15 janvier 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002206453 ISSN: 0890-9369 le document en entier	1-10
X	----- ELBASHIR SAYDA M ET AL: "Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells." NATURE (LONDON), vol. 411, no. 6836, 24 mai 2001 (2001-05-24), pages 494-498, XP002206451 ISSN: 0028-0836 le document en entier	1-7,9, 11,12,28
X	----- ELBASHIR SAYDA M ET AL: "Knockdown of mammalian gene expression using small interfering RNAs." BIOLOGY OF THE CELL (PARIS), vol. 93, no. 3-4, octobre 2001 (2001-10), page 259, XP002206454 ISSN: 0248-4900 le document en entier & First Joint French-German Congress on Cell Biology;Strasbourg, France; November 07-09, 2001.	1-7,9,28
A	----- WO 00/20432 A (NICKOLOFF BRIAN J ; MONIA BRETT P (US); BENNETT C FRANK (US); DEAN NIC) 13 avril 2000 (2000-04-13)	
P,X	----- WO 02/055692 A (VORNLOCHER HANS-PETER ; LIMMER STEFAN (DE); RIBOPHARMA AG (DE); GEICK) 18 juillet 2002 (2002-07-18)  le document en entier	1-3,5-7, 9,11,14, 15,28, 29,31
	----- -/--	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/03843

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	ELBASHIR, S. ET AL.: "Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNAi in <i>Drosophila melanogaster</i> embryo lysate." EMBO (EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY ORGANIZATION) JOURNAL, vol. 20, no. 23, 3 décembre 2001 (2001-12-03), pages 6877-6888, XP0002225998 ISSN: 0261-4189 le document en entier -----	1-12
E	WO 03/070969 A (MCSWIGGEN JAMES ; BEIGELMAN LEONID (US); SIRNA THERAPEUTICS INC (US)) 28 août 2003 (2003-08-28) le document en entier -----	1-9, 11-15, 28,29,31
T	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 2002, FUTAMI TAKASHI ET AL: "Induction of apoptosis in HeLa cells with siRNA expression vector targeted against bcl-2." XP002264267 Database accession no. NLM12903200 abrégé & FUTAMI TAKASHI ET AL: "Induction of apoptosis in HeLa cells with siRNA expression vector targeted against bcl-2." NUCLEIC ACIDS RESEARCH. SUPPLEMENT (2001) 2002, no. 2, 2002, pages 251-252, -----	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR 02/03843

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup> 1-15, 28, 29, 31 (toutes partiellement)

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-15,28,29,31 (toutes partiellement)

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de la famille BCL2 ou BCL-XL. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

2. revendications: 1-15,28,29,31 (toutes partiellement)

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de la famille des métalloprotéases matricielles ou de leurs modulateurs. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

3. revendications: 1-15,28,29,31 (toutes partiellement)

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de protéase (les MMPs du sujet 2 étant exclues) ou de leurs inhibiteurs. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

4. revendications: 1-15,28,29,31 (toutes partiellement)

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de la télomérase. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

5. revendications: 1-15,28,29,31 (toutes partiellement)

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique d'un récepteur de facteur de croissance. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

6. revendications: 1-15,19,28,29,31 (toutes partiellement) et 26,27

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique d'un récepteur nucléaire d'hormone. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

7. revendications: 1-15,28,29,31 (toutes partiellement)

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique d'une protéine nécessaire au déroulement du cycle cellulaire. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

8. revendications: 1-13,28,29,31,36 (toutes partiellement) et 16

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de Hif1alpha. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

9. revendications: 1-13,28,29,31,36 (toutes partiellement) et 17

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de VEGF A ou d'un membre de sa famille. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

10. revendications: 1-13,18,28,29,31,35 (toutes partiellement) et 34

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique d'un gène viral, à l'exception de HPV E6, ou d'un agent associé aux maladies infectieuses non-conventionnelles. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

11. revendications: 1-13,19,28,29,31,35 (toutes partiellement) et 20-22,32,33

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique de p53, d'HPV E6 ou responsable de l'inactivation de p53. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

12. revendications: 1-13,28,29,31 (toutes partiellement) et 23-25,30

Oligonucléotide double-brin comprenant un à cinq nucléotides non-appariés à chacune de l'une ou l'autre de ses extrémités 5' ou 3' et complémentaire à un acide nucléique résultant d'une translocation chromosomique. Composition le contenant et ses utilisations en thérapie, diagnostique ou dans la recherche de la fonction de gènes.

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/03843

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0066724	A	09-11-2000	AU 4402500 A	17-11-2000
			WO 0066724 A2	09-11-2000
			EP 1181361 A2	27-02-2002
WO 0175164	A	11-10-2001	AU 3574402 A	11-06-2002
			AU 4962201 A	15-10-2001
			BR 0107536 A	02-03-2004
			BR 0115814 A	23-03-2004
			CA 2404890 A1	11-10-2001
			CA 2429814 A1	06-06-2002
			CZ 20031839 A3	15-10-2003
			WO 0244321 A2	06-06-2002
			EP 1309726 A2	14-05-2003
			EP 1407044 A2	14-04-2004
			HU 0302557 A2	28-10-2003
			JP 2003529374 T	07-10-2003
			NO 20032464 A	21-07-2003
			WO 0175164 A2	11-10-2001
			US 2003108923 A1	12-06-2003
			US 2002086356 A1	04-07-2002
WO 0136646	A	25-05-2001	AU 1406501 A	30-05-2001
			CA 2391622 A1	25-05-2001
			DE 1230375 T1	09-01-2003
			EP 1230375 A1	14-08-2002
			WO 0136646 A1	25-05-2001
			JP 2003514533 T	22-04-2003
			NO 20022359 A	18-07-2002
			US 2003027783 A1	06-02-2003
			ZA 200203816 A	02-01-2003
WO 0020432	A	13-04-2000	US 6172216 B1	09-01-2001
			US 6210892 B1	03-04-2001
			US 6214986 B1	10-04-2001
			AU 755515 B2	12-12-2002
			AU 6271099 A	26-04-2000
			CA 2345354 A1	13-04-2000
			EP 1119579 A1	01-08-2001
			JP 2002526093 T	20-08-2002
			WO 0020432 A1	13-04-2000
			US 2003191300 A1	09-10-2003
			US 2001007025 A1	05-07-2001
			US 2002049173 A1	25-04-2002
WO 02055692	A	18-07-2002	DE 10100586 C1	11-04-2002
			CA 2432341 A1	18-07-2002
			CA 2432350 A1	18-07-2002
			WO 02055692 A2	18-07-2002
			WO 02055693 A2	18-07-2002
			EP 1349927 A2	08-10-2003
			EP 1352061 A2	15-10-2003
			US 2004001811 A1	01-01-2004
WO 03070969	A	28-08-2003	CA 2455447 A1	12-09-2003
			CA 2455506 A1	28-08-2003
			WO 03072590 A1	04-09-2003
			WO 03072704 A2	04-09-2003
			WO 03072705 A2	04-09-2003

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/03843

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03070969 A		WO 03070983 A1	28-08-2003
		WO 03070742 A1	28-08-2003
		WO 03070881 A2	28-08-2003
		WO 03070884 A2	28-08-2003
		WO 03070885 A2	28-08-2003
		WO 03070886 A2	28-08-2003
		WO 03070743 A1	28-08-2003
		WO 03070887 A2	28-08-2003
		WO 03070888 A2	28-08-2003
		WO 03070966 A2	28-08-2003
		WO 03070744 A1	28-08-2003
		WO 03070895 A2	28-08-2003
		WO 03070896 A2	28-08-2003
		WO 03070897 A2	28-08-2003
		WO 03070968 A2	28-08-2003
		WO 03070969 A2	28-08-2003
		WO 03070903 A2	28-08-2003
		WO 03070970 A2	28-08-2003
		WO 03070910 A2	28-08-2003
		WO 03074654 A2	12-09-2003
		WO 03070750 A2	28-08-2003
		WO 03070911 A2	28-08-2003
		WO 03070912 A2	28-08-2003
		WO 03070914 A2	28-08-2003
		WO 03070193 A2	28-08-2003
		WO 03070972 A2	28-08-2003
		WO 03070917 A2	28-08-2003
		WO 03070918 A2	28-08-2003
		WO 03070197 A2	28-08-2003
		WO 03106476 A1	24-12-2003
		US 2003190635 A1	09-10-2003
		US 2003206887 A1	06-11-2003
		US 2003170891 A1	11-09-2003
		US 2004006035 A1	08-01-2004
		WO 03102131 A2	11-12-2003



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**